

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Uni-
versität

Frankfurt am Main

(Direktor: Prof. Dr. Franz Herrmann)

Zur Klinik und Histologie des Lichen myxoedematosus

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Medizin

der hohen Medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Eva Cyrus

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main 1963

1962



Dekan: Prof. Dr. Kurt Herzberg
Referent: Privatdozent Dr. Erich Landes
Korreferent: Prof. Dr. Wolfgang Rotter
Mündliche Prüfung: 27.8.1962

INHALTSÜBERSICHT

Bedeutung des Krankheitsbildes	Seite 4
LITERATUR	
1. Erläuterung der Krankheitsbezeichnung und Synonyma	4
2. Einteilung der beschriebenen Fälle	6
3. Klinisches Bild der Hautveränderungen, ihre Entstehung und Weiterentwicklung	7
a) Effloreszenztyp	
b) Lokalisation, Ausbreitung und Verlauf	
4. Histologie und Histochemie	10
a) Histomorphologisches Bild	
b) Färbemethoden	
c) Histochemische Untersuchungen	
d) Histoenzymatische Untersuchungen	
5. Klinischer Allgemeinbefund und Laboruntersuchungen	16
a) Endokrinium	
b) Stoffwechselstörungen	
c) Subjektives Befinden der Patienten	
6. Diagnose und Differentialdiagnose	19
7. Ätiologie und Pathogenese	20
8. Therapieversuche	23
FALLBERICHTE	25
DISKUSSION	30
1. Zuordnung zu einem pathologischen Formenkreis	30
2. Besonderheiten im klinischen Aspekt und Verlauf	31
3. Differentialdiagnostische Abgrenzung des Krankheitsbildes	34
4. Auswertung der histologischen und histochemischen Befunde	37
5. Schlußfolgerungen	41
ZUSAMMENFASSUNG	43
LITERATURVERZEICHNIS	44

Das Krankheitsbild des Lichen myxoedematosus zeichnet sich durch folgende Charakteristika aus:

Morphologisch bestehen die Effloreszenzen aus Papeln, z.T. in Kombination mit einem mehr diffusen Hautinfiltrat, in einigen Fällen auch von einem Erythem begleitet. Die Veränderungen sind histopathologisch gekennzeichnet durch Mucinablagerungen in der Cutis. Im Gegensatz zu den meisten anderen Mucinosen besteht beim L.m. keine krankhafte Veränderung der Thyreoidea.

Nach dem heutigen Wissensstand ist der L.m. noch immer eine Erkrankung mit weitgehend ungeklärter Ätiologie und Pathogenese. Eine der Hauptschwierigkeiten, die sich der Klärung dieses Problems entgegenstellen, ist das äußerst seltene Vorkommen dieser Mucino-se und der dadurch bedingte Mangel an Untersuchungsmaterial. Vielen Fallberichten sind ätiologische Deutungsversuche angeschlossen. Doch ist keine Theorie in ihrer dargestellten Form auf alle beschriebenen Fälle anwendbar. Ebenso ungeklärt wie die Ätiologie sind auch die Möglichkeiten einer wirksamen Therapie.

Aus der subjektiven Sicht des Patienten gesehen, ist die Erkrankung in den meisten Fällen von geringer Bedeutung für das Allgemeinbefinden und höchstens von kosmetischem Interesse. Die Hauteffloreszenzen verursachen kaum einmal wesentlichere Mißempfindungen. Es besteht auch keinerlei Gefahr für die Umgebung, etwa im Sinne einer Kontagiosität.

LITERATUR

1. Erläuterung der Krankheitsbezeichnung und Synonyme

Die Bezeichnung Lichen myxoedematosus taucht zum ersten Mal im Jahre 1926 in einer Arbeit von K r e i b i c h auf. Der erste der 64 in der Literatur beschriebenen Fälle wurde fraglich von K a - p o s i 1886 unter der Bezeichnung " Lichen moniliformis" veröffentlicht. (zit. nach Konrad und Winkler). Dieser Fall ist nicht mit Sicherheit einzuordnen, da kein histochemischer Mucin-nachweis erfolgte. Der erste wohl mit Sicherheit dem Krankheitsbild des L.m. zugehörige Fall wird 1906 von D u b r e u i l l h unter dem Namen "Fibromes miliaires folliculaires" beschrieben und das Vorhandensein von Mucin aufgrund einer metachromatischen Anfärbung der Einlagerungen wahrscheinlich gemacht.

Durch die Bezeichnung "Lichen myxoedematosus" wird das vorliegende Krankheitsbild nicht ganz korrekt in die Gruppe der myxoedematösen Erkrankungen eingereiht. Dieser Name könnte dazu verleiten, die Erkrankung in eine ursächliche Beziehung zu einer Störung in der Funktion der Thyreoidea zu bringen, was sich durch die Mehrzahl der Untersuchungen als unzutreffend erwiesen hat. Der Gebrauch des Ausdrucks "Lichen" weist auf die Knötchenform der oft beträchtlichen Hautinfiltrate hin, die dem Krankheitsbild gelegentlich ein sklerodermieähnliches Gepräge geben, wenn sie in diffuser Form auftreten. Diese Variation leitet dann zum Skleromyxoedem A r n d t - G o t t r o n über. Die Bezeichnung L.m. wurde nach K r e i b i c h in der Folgezeit von 28 Autoren für die von ihnen beschriebenen Fälle benutzt. R e i t m a n n bezeichnete seinen 1908 veröffentlichten Fall wegen des hier stark ausgeprägten Infiltrates als eine "der Sklerodermie nahestehende Affektion". Aus dem gleichen Grund finden sich die Bezeichnungen "Lichen sclerosus" (K r e i b i c h), "Sklerodermie mit Schleimknoten" (G a l e w s k y), "Nodular diffuse scleroderma" (B u t l e r und L a y m o n), "Generalisierte progressive Sklerodermie mit Knötchen" (W a l z e r), "Papular scleroderma" (F a r b e r). Die letztgenannten Fälle bilden z.T. Übergangsformen zum Skleromyxoedem A r n d t - G o t t r o n (G o t t r o n und K o n r a d u. W i n k l e r). D u b r e u i l h bringt die Bezeichnung "Fibromes miliaires folliculaires". Mit Beginn der Untersuchungen über die histologische und histochemische Beschaffenheit der Veränderungen und mit den ersten Mucinnachweisen ergeben sich die Synonyma "Myxoma cutis" (v. L e w t s c h e n k o w), "Myxoedematosus nodosa" (P e l l i z a r i), "Atypisches tuberöses Myxoedem" (D ö s s e k k e r, P a w l o f f, P e r und R o s s i a n s k y, G o u g e r o t und E l i a s c h e f f, B a r a n o w a), "Dys-thyreosis cutis myxoedematosa" (G l a u b e r s o h n), "Myxoedema papulosum et tuberosum" (B e r n h a r d t), "Schleimpapellkrankheit" (N e u m a n n), "Myxoedema papulosum et annulare" (F r e u d e n t h a l und B r a u n a u e r), "Myxoedema circumscriptum" (F r e u d e n t h a l und R u s s e l l), "Myxoedema Papulosum" (G r e e n und F r e u d e n t h a l), "Myxoedema tuberosum" (v. F i s c h e r), "Myxomatosis cutis papulosa" (L a n g e r und P ü r s c h e l), "Lichen fibromu-

cinoidosus" (neben L.m. bei M o n t g o m e r y und U n d e r w o o d, C r o s s l a n d), "Papuläre Mucinose" und "Papulöses Myxoedem" (B u c h h o l z), "Papuläre Mucinose" (auch bei S t a f f o f D e t r o i t R e c e i v i n g H o s p i t a l). Diese Benennungen stellen z.T. die Korrelation mit einer Störung der Schilddrüsenfunktion her, oder sie sind Ausdruck einer Beziehung zu anderen Myxoedemformen und schließlich für die beim L.m. nachgewiesenen Mucineinlagerungen. W i s e und R e i n , ebenso M u m f o r d und B a r b e r verwenden die von K a p o s i angegebene Bezeichnung "Lichen ruber moniliformis".

Unter all diesen Synonyma entspricht den vorliegenden Veränderungen wohl am weitgehendsten die Bezeichnung "Mucinosi papulosa", da sie sowohl die klinischen als auch die histologischen Hauptcharakteristika umfaßt und keine falschen Beziehungen zum echten Myxoedem und damit zu einer Störung der Schilddrüsenfunktion vorspiegelt.

2. Einteilung der beschriebenen Fälle

Die in der Literatur beschriebenen Fälle sind in vier Gruppen aufzuteilen. Einschränkend muß aber gesagt werden, daß eine Entscheidung über die Zugehörigkeit zu den einzelnen Gruppen wegen mangelhafter oder unexakter Angaben oft nicht eindeutig zu treffen ist.

Die erste Gruppe umfaßt die Erkrankungen, die aufgrund der Beschreibung der reinen Form der Mucinosi papulosa zuzuordnen sind. Es handelt sich dabei um die Fälle, bei denen die Papel das klinische Bild der Hautveränderungen beherrscht und die durch Infiltrat verdickten Hautpartien entweder ganz fehlen oder nur in sehr geringgradiger Ausprägung gefunden werden. Die Papeln erscheinen bei dieser Form auf gesunder Haut. Dieser Gruppe sind folgende Fälle zuzuordnen: B a r a n o w a, B e m b e n i s t a und K a n z e l, B e r n h a r d t, B u c h h o l z, C a b r é, D a l t o n und S e i d e l l 1 und 2, D e g o s und Mitarbeiter 1 und 2, v. F i s c h e r, F r e u d e n t h a l und B r a u n a u e r, G l a u b e r s o h n, d e G r a c i a n s k y und Mitarbeiter, G r e e n und F r e u d e n t h a l, H a m m i n g a und K e u n i n g, H e r r m a n n, K r e i b i c h 1 und 2, L a n g e r und P ü r s c h e l, v. L e w t s c h e n k o w, L o r i n z c und L y n f i e l d,

Montgomery und Underwood 3, Mumford und Barber, Neumann, Pellizari, Staff of Detroit Receiving Hospital, Tappeiner, Tryb, Upshaw, Wise und Rein, v. Zezschwitz.

In die zweite Gruppe sind die Fälle einzureihen, die wegen des schon mehr im Vordergrund stehenden Infiltrates Grenzfälle oder Übergangsformen zum Skleromyxoedem Arndt-Gottron bilden. Es finden sich hier die Papeln auf gesunder, z.T. auch auf infiltrierte Haut. Unter diese Gruppe fallen die Beschreibungen von Bogroff und Krupnikoff, Dössecker, Dubreuilh, Farber, Freudenthal und Russel, Gougerot und Mitarbeiter, Pawloff, Wigley und Mitarbeiter.

Eine dritte Gruppe bilden die Fälle, bei denen die Hautverdickungen ein sklerodermieähnliches Bild hervorrufen. Die Papeln machen hier nur einen wenig ins Auge springenden Anteil der Effloreszenzen aus und erscheinen auf verdickten Hautpartien. Unter diese Gruppe des Skleromyxoedem Arndt-Gottron fallen die folgenden Veröffentlichungen, die aber von einigen Autoren noch in die Reihe der L.m.-Fälle eingeordnet werden. Es handelt sich hier um die Fälle von Butler und Laymon, Crossland, Galewsky, Gottron, Gougerot und Mitarbeiter 2, Konrad und Winkler, Miller und Mitarbeiter, Montgomery und Underwood 1 und 2, Reitmann, Walzer. Die restlichen Fälle sind nicht mit Sicherheit einer der drei genannten Gruppen zuzuordnen. Es handelt sich um atypische Formen, um Fälle, die dem Myxoedema circumscriptum tuberosum oder dem Myxoedema prätibiale symmetricum nahestehen, z.T. aber unter dem Begriff des Lichen myxoedematosus veröffentlicht wurden. Schließlich enthält diese Gruppe noch die Fälle, die mangels genauerer Angaben in ihrer Zugehörigkeit zu dem hier zu besprechenden Krankheitsbild unklar erscheinen.

3. Klinisches Bild der Hautveränderungen, ihre Entstehung und Weiterentwicklung

a) Effloreszenztyp

Das klinische Bild der Mucinosi papulosa ist charakterisiert

durch drei Effloreszenztypen, die aber nicht in allen Fällen kombiniert auftreten. Das Hauptmerkmal ist die Papel, die in Form, Farbe, Größe und Anordnung zahlreiche Variationen aufweisen kann.

Die Form der Papel wird meist als rund oder oval und halbkugelig angegeben. In einigen Fällen fand sich eine zentrale Delle oder Abflachung (Buchholz, Freudenthal und Braunauer, Neumann, Trýb). In der Farbe zeigten die Papeln weitgehende Differenzen. Doch wurden sie meist als weiß oder weißlich-gelb beschrieben. In den übrigen Fällen fanden sich hautfarbene, gelbe, blaßrote, gelbrosa, bräunliche, z.T. wächsern glänzende Knötchen. Auch in der Größe wurden sie als sehr variabel beschrieben. Von nur stecknadelspitzgroßen Knötchen bis zu ausgedehnten Infiltraten fanden sich alle Übergangsstufen, oft beim gleichen Patienten. Die Konsistenz erschien in fast allen Fällen prall und derb. Dagegen variierte die Anordnung der Papeln wieder beträchtlich. Eine Symmetrie der Veränderungen wurde in acht Fällen beobachtet. Die Knötchen standen teilweise isoliert ohne auffallende Besonderheiten in der Anordnung. In einigen Fällen traten sie gruppiert auf und standen oft so dicht beieinander, daß die Haut an diesen Stellen ein orangenschalenartiges Aussehen erhielt. Manchmal waren die Knötchen zu eigenartigen Mustern angeordnet: linear in Reihen, flächig, in parallelen Zügen, netzartig oder in Ringen. Z.T. konfluieren die Einzelpapeln zu quadrangulären oder polygonalen Formen. Eine Konfluenz wurde beobachtet von Dalton, Dubreuilh, Freudenthal, Gougérot, Kreibich, Neumann, Reitmann, Russel, Trýb. Die Knötchen fanden sich teils auf normaler Haut, teils auf infiltrierter Unterlage, selten in erythematösen Hautbezirken. Als konstantes Element des Lichen myxoedematosus wurde die Papel in allen Fällen gefunden. Sie sitzt (nach Konrad und Winkler) beim L.m. immer auf intakter Haut, während sie bei Übergangsformen und beim Skleromyxoedem Arndt-Gottrohn sowohl auf normaler als auch infiltrierten, bzw. nur auf infiltrierten Hautpartien zu finden ist. In einigen Fällen wurden auch lichenoide und urtikarielle Plaques beobachtet.

Als zweites Merkmal der Mucinosi papulosa fehlte auch die infiltrative Hautverdickung nur in wenigen Fällen völlig. Sie

fand sich meist in Kombination mit den Knötchen, bisweilen auch zusammen mit Papeln und Erythem. Als Übergangsform zu den Knötchen trat das Infiltrat auch in Form umschriebener Tuberositäten in Erscheinung. Auf der anderen Seite fand es sich als diffuse Hautverdickung, die dem Krankheitsbild das sklerodermieähnliche Gepräge mit Steifheit der Finger und der Mundregion verleiht. Dieses Symptom beherrscht das Bild bei den Fällen von Skleromyxoedem A r n d t - G o t t r o n, während es bei der Mucinosis papulosa weniger deutlich ausgeprägt zu sein pflegt, meist sogar fehlt. Im Gegensatz zur Sklerodermie ist die Haut bei der M.p. in diesen Bezirken von der Unterlage in derben Falten abhebbar. Es fehlen auch nie die zum Bild des L.m. gehörigen Knötchen neben oder auf den infiltrierten Bezirken. Das Erythem als drittes Symptom ist relativ selten und fand sich immer in Kombination mit Papeln und Infiltrat.

b) Lokalisation, Ausbreitung und Verlauf

Der krankhafte Prozeß kann bei der M.p. an fast allen Körperstellen lokalisiert sein. In zwei Fällen waren auch Schleimhautpartien in geringerem Ausmaß befallen (D ö s s e k k e r : Mundschleimhaut und D a l t o n und S e i d e l l : Mundschleimhaut und Innenfläche der kleinen Labien.) . Der behaarte Kopf war ebenfalls in vielen Fällen betroffen. Die Veränderungen fanden sich dagegen bei keinem der publizierten Fälle in den Handflächen und unter den Fußsohlen. Die Frage nach den eventuellen Prädispositionsstellen ist durch genaue Verfolgung des Ausbreitungsmodus zu klären. Es wurde in keinem Erkrankungsfall eine generalisierte Eruption angegeben. Der Beginn lokalisierte sich mit wenigen Ausnahmen an den oberen Extremitäten, z.T. außerdem noch im Gesicht. An den oberen Extremitäten waren meist die Streckseiten der Unterarme und die Handrücken zuerst befallen (s.u.a. bei B e m b e n i s t a, D a l t o n, D ö s s e k k e r, D u b r e u i l h, v. F i s c h e r, F r e u d e n t h a l und B r a u n a u e r, G o t t r o n, G r e e n und F r e u d e n t h a l, K o p f, K r e i b i c h, L a n g e r und P ü r s c h e l, L o r i n z c und L y n f i e l d, M o n t g o m e r y und U n d e r w o o d, N e u m a n n, v. Z e z s c h w i t z). Von diesen zu Beginn der Erkrankung bevorzugten Stellen breiten sich die Veränderungen meist über Oberarme, Gesicht, Kopf, Nacken, Schultern und Rumpf bis zu den unteren Extremitäten aus,

bisweilen auch unter Freilassung des Stammes. Der Beginn ist meist nicht genau fixierbar. Die Veränderungen werden in vielen Fällen erst dann wahrgenommen, wenn das Anfangsstadium schon überschritten und dem Patienten oft nicht mehr exakt Erinnerung ist. Als erstes Zeichen treten sowohl die Papeln als auch das Infiltrat auf. Nach einer gewissen Zeit der Ausbreitung zeigen sich die Veränderungen in einigen Fällen stationär, in anderen progressiv. Es werden auch spontane Rückbildungen beschrieben, die z.T. als endgültige Heilungen, z.T. nur als vorübergehende Remissionen imponieren (Mumford und Barber, Trfyb). Die gleichen unsicheren Ergebnisse werden auch durch die verschiedensten Therapieversuche erzielt. Einige Autoren beschreiben eine Veränderung des gesamten Krankheitsbildes oder auch der Einzeleffloreszenzen im Verlauf der Erkrankung. Diese Wandelbarkeit im morphologischen Aspekt besteht in den meisten Fällen darin, daß zunächst nur eins der drei Charakteristika auftrat und später die anderen beiden Effloreszenzen entweder gemeinsam oder isoliert dazukamen. Häufig anzutreffen ist auch die Tendenz zur Gruppierung und seltener zur Konfluenz. Es werden aber auch Veränderungen an den Knötchen selbst beobachtet. So zeigte ein Patient bei Montgomery und Underwood an einigen Stellen Bläschenbildungen und Ulcerationen im Bereich der erkrankten Hautpartien. Bei dem von Trfyb angegebenen Fall traten sekundär nach Zusammenlagerung der Papeln entzündliche Reaktionen, wohl infolge sekundärer Infektion auf. Die großen, durch Konfluenz entstandenen Knoten bildeten sich entweder spurlos zurück, oder es trat Eiterung, Krustenbildung und Vernarbung ein. Die zunächst halbkugeligen Papeln bekamen bei dem Fall von Freudenthal und Braunauer eine zentrale Delle und bildeten sich z.T. zurück, ebenso wie sich die Papeln bei den Patienten von Mumford und Barber abflachten, bevor sie teilweise spontan verschwanden.

4. Histologie und Histochemie

a) Histomorphologisches Bild

Die Epidermis fand sich bei allen publizierten Fällen in ihrem Aufbau unverändert, höchstens gelegentlich sekundär abgeflacht infolge Druckatrophie durch die darunter gelegenen Einlagerungen.

Im Bereich des Papillarkörpers wurden die Veränderungen deutlicher. Die Papillen waren teilweise verstrichen, die Einlagerungen reichten mit Ausläufern oft bis dicht unter die Epidermis. Die für den L.m. charakteristischen Veränderungen fanden sich in der oberen, z.T. auch in der mittleren Cutis, die dadurch mehr oder minder verdickt war. Das kollagene Material erschien aufgelockert, gequollen, die Fasern auseinandergedrängt. Sie bildeten mit den elastischen Fasern ein verworrenes Geflecht. Die Kollagenfasern selbst wurden in einigen Fällen unverändert gefunden, bei anderen Autoren durch die Einlagerungen zerstört, d.h. aufgefasert, fragmentiert oder gequollen und in hyaline Massen umgewandelt. Auch die elastischen Fasern waren auseinandergedrängt, degeneriert, in umschriebenen Bezirken völlig verschwunden und in kurze, dicke Stücke zerbrochen. Die Gitterfasern fand man bisweilen vermehrt, teils ebenso auseinandergedrängt wie das elastische und kollagene Material, manchmal auch vermindert. Diese Auseinanderdrängung, Zerreißung und Degeneration der Bindegewebsfasern wurde durch interzelluläre Ablagerungen von mucinösen Substanzen verursacht, die teils eine homogene, teils fibrilläre bis netzförmige Feinstruktur aufwiesen. Die Verteilung der Schleimsubstanz war entsprechend dem makroskopischen Bild des Effloreszenztyps entweder bandförmig (diffuse Hautverdickung) oder scharf begrenzt, meist um die Haarfollikel angeordnet (Papel). Gelegentlich beobachtete man eine enge Beziehung zu den Mastzellen. Die Veränderungen im Zellbild des Cutisgewebes waren charakterisiert durch Vermehrung junger Bindegewebszellen. Es fanden sich Anhäufungen von Fibroblasten, Lymphozyten, Histiozyten, Eosinophilen und Sternzellen mit verästelten Protoplasmaausläufern, sowie Mastzellen. Der Mastzellennachweis erfolgte durch Auffinden metachromatischer Granula im Protoplasma dieser Zellen. Die Mastzellen fanden sich meist mehr oder weniger auffallend vermehrt und in engem Kontakt mit den eingelagerten Mucinmassen. Nur in wenigen Fällen fanden sich keine oder nur eine verminderte Zahl von Mastzellen. Schließlich sah man gelegentlich auch perivaskuläre Infiltrate und geringgradige Gefäßveränderungen. Diese waren gekennzeichnet durch Erweiterung der Kapillaren und teilweise der Lymphspalten im oberen Plexus, Intima- und Mediaverdickung im Bereich des tiefen Plexus, Metachromasie des Gefäßbindegewebes, schlitzförmige Verengung des Lumens und Sperrarterien. Weitere Gefäßschäden äußerten sich in Endothelverdickungen und Sklerosierung der Intima, teilweise bis zum völligen

Verschuß des Lumens. Wie *Mc C u i s t i o n* und *S c h o c h* in einem Fall autoptisch klären konnten, waren auch noch andere Organe von den pathologischen Mucinablagerungen beim L.m. betroffen, während bei einem zweiten autoptisch untersuchten Fall (*M o n t g o m e r y* und *U n d e r w o o d*) außerhalb der Haut keinerlei Schleimsubstanzen gefunden wurden. Der Tod trat in dem vorher erwähnten Fall infolge einer abscedierenden Pneumonie ein, stand also in keinerlei Zusammenhang mit den Mucineinlagerungen. Diese fanden sich hier außer in der Haut auch in Blutgefäßen, im Bindegewebe des Herzens, in den Nieren, im Pankreas und in den Nebennieren. In den Herzgefäßen war das Mucin in der Media und in den inneren Partien der Adventitia, außerdem unter einem atheromatösen Beut in einem Kranzgefäß abgelagert. In den Nieren lokalisierten sich die Mucineinlagerungen im perivaskulären Bindegewebe und in der Bowman'schen Kapsel. Die Nebennieren zeigten ebenfalls geringe perivaskuläre Mucinablagerungen, und das Pankreas bot einen ähnlichen Befund. Die übrigen Organe (Gehirn, Thyreoidea, Lymphknoten, Lungen, Leber und Gallenblase) waren völlig frei von Schleimeinlagerungen. Die Mucinablagerungen fanden sich oft kombiniert mit einer Proliferation von Fibroblasten an den betroffenen Stellen. Dieser an verschiedenen inneren Organen erhobene Befund zeigt das gleiche histologische Verhalten wie die beschriebenen Hautveränderungen.

b) Färbemethoden

Zur Aufklärung der Zusammensetzung der pathologischen Ablagerungen wurden folgende Färbungen angewandt:

1.) Metachromatische Färbung mit Toluidinblau.

Sie ist positiv (violett) bei Polysaccharidestern der Schwefelsäure und bei Hyaluronsäure (*A s b o e-H a n s e n*). Die Granula in den Mastzellen und die Einlagerungen in der Interzellulärsubstanz färben sich rot, das restliche Gewebe blau an.

2.) Metachromatische Färbung mit Methylenblau.

Dieser Farbstoff wird gebunden durch saure Mucopolysaccharide unter pH 4. Es färben sich besonders die Mastzellen.

3.) Thionin - Färbung.

Das Thionin ist wie das Methylenblau ein metachromatischer Triphenylmethanfarbstoff und weist die gleichen färberischen Ergebnisse auf.

4.) Färbung mit Mucicarmin.

Das Mucicarmin färbt als weiterer metachromatischer Farbstoff die Schleimsubstanzen rot.

5.) Kresylechtviolett - Färbung.

Sie zeigt ebenfalls die Wirkung eines metachromatischen Farbstoffes.

6.) Perjodsäure - Leukofuchsinreaktion.

= PAS (Periodic Acid Schiff) - Färbung. Mit Schiff schem Reagens (= Fuchsin + schweflige Säure) färben sich Aldehyde rot. Die Gewebepolysaccharide werden durch die Perjodsäure zu Polyaldehyden oxydiert. Diese geben dann die Schiff sche Reaktion (= Rotfärbung) .

7.) Färbung nach H a l e.

Diese Färbung ist positiv bei Anwesenheit von sauren Mucopolysacchariden. Der Farbstoff besteht aus Fe III - Hydroxyd in saurer Lösung. Das Eisen verbindet sich mit den sauren Polysacchariden, nicht mit neutralen oder mit Proteinen. Das gebundene Eisen wird durch die Berliner - Blau - Reaktion nachgewiesen (Hydrochlorsäure + Kalium - Ferrocyamid).

Zur Anfärbung des pathologischen Substrates wurden von B r a u n - F a l c o und S t e i g l e d e r noch zusätzlich die folgenden Farbstoffe benutzt:

8.) Alcianblau (= ALC).

Blau- bzw. Blaugrünfärbung der mucinösen Substanzen.

9.) Astrablau (= AS).

Blaufärbung des eingelagerten Substrats.

c) Histochemische Untersuchungen

Die bei der M.p. in die oberen und mittleren Cutisschichten ein-

gelagerten Substanzen wurden den oben angegebenen Methoden unterzogen. Sie zeigten in allen Fällen Metachromasie, wobei die Färbemethoden z.T. nicht angegeben sind. Gelegentlich wurde das pathologische Substrat in der Interzellulärsubstanz als basophil bezeichnet (K r e i b i c h). Die Einlagerungen gaben vielfach eine positive metachromatische Reaktion mit Toluidinblau (D a l t o n und S e i d e l l, D e g o s und Mitarbeiter, D u b r e u i l h, F r e u d e n t h a l, d e G r a c i a n s k y und Mitarbeiter, H a m m i n g a und K e u n i n g, H e r r m a n n, K o n r a d und W i n k l e r, W i g l e y und Mitarbeiter, v. Z e z s c h w i t z). Nach A s b o e - H a n s e n zeigten die Mastzellen und die Interzellulärsubstanz eine positive Reaktion. Gleiche Ergebnisse wurden mit Methylenblau erzielt. Metachromatisch färbten sich besonders deutlich die Mastzellen und die sie umgebenden Mucinmassen (A s b o e - H a n s e n, B r a u n - F a l c o, M o n t g o m e r y und U n d e r w o o d, S t e i g l e d e r).

Von verschiedenen Autoren wurde mit Thionin gefärbt. Die abgelagerte Substanz zeigte sich ebenfalls metachromatisch (rosa). (C a b r é, D a l t o n und S e i d e l l, F r e u d e n t h a l, G o u g e r o t und E l i a s c h e f f, G r e e n und F r e u d e n t h a l).

Mucicarminmetachromasie der Substanzen und z.T. der Mastzellen wurde ebenfalls in mehreren Fällen angegeben (A z e r a d und G r u p p e r, B e e r m a n n, D a l t o n und S e i d e l l, G o u g e r o t und E l i a s c h e f f, d e G r a c i a n s k y und Mitarbeiter, H a m m i n g a und K e u n i n g, K o n r a d und W i n k l e r, L e p r a t, M o n t g o m e r y und U n d e r w o o d, N e u m a n n).

Wie schon mit der Methylenblaufärbung, so trat die Zuordnung der metachromatischen Substanz zu den Mastzellen besonders ein - drucksvoll mit Kresylechtviolett hervor (C a b r é, G a l e w s k y, L a n g e r und P ü r s c h e l, S t e i g l e d e r).

Bei Anwendung der Perjodsäure - Leukofuchsinreaktion nach H o t c h k i s s - M o M a n u s differierten die Ergebnisse etwas. Es wurden aber meist deutlich positive Reaktionen der eingelagerten Substanz angegeben. (A z e r a d und G r u p p e r, B r a u n - F a l c o, d e G r a c i a n s k y und Mitarbeiter, H a m m i n g a und K e u n i n g, H e r r m a n n,

M i l l e r und Mitarbeiter, M o n t g o m e r y und U n d e r - w o o d, S t e i g l e d e r, T a p p e i n e r). Negative Reaktion auf PAS zeigte die Einlagerung nur in einem Fall (B e e r m a n n). Bei M o n t g o m e r y und U n d e r - w o o d färbten sich die Mastzellen nicht mit diesem Verfahren. Schwach positive Reaktion beobachtete G o t t r o n .

Der Nachweis saurer Mucopolysaccharide mit der Eisenhydroxyd-Preußischblau-Reaktion nach H a l e wurde bei den publizierten Fällen von Mucinosi papulosa nur einmal geführt (C a b r é), aber von A s b o e - H a n s e n und B r a u n - F a l c o als positiv für diese Substanz angegeben. Die Reaktion ist nur bedeutungsvoll in Kombination mit der Perjodsäure-Schiff-Färbung, da sie nicht spezifisch für saure Mucopolysaccharide ist (B r a u n - F a l c o) .

Schließlich färbten S t e i g l e d e r, C a b r é und B r a u n - F a l c o die Mucineinlagerungen noch mit Alcianblau und Astrablau. ALC zeigte eine Spezifität für Mucopolysaccharide nur bei kurzer Färbedauer, da bei Überfärbung alle Gewebsstrukturen die Tönung annahmen. Nach S t e i g l e d e r trat auch schon in normaler Haut nach bestimmter Vorbehandlung eine ALC- und AS-positive Substanz auf. Diese Phanerose wurde begünstigt durch pathologische Vorgänge und plötzlichen radikalen Wasserentzug. Im Gegensatz zur normalen Haut traten beim L.m. diese Substanzen 1. reichlicher auf, 2. färbten sie sich außerdem metachromatisch und zeigten 3. einen grünlicheren Farbton, während sie in normaler Haut blau erschienen.

d) Histoenzymatische Untersuchungen

Zur Klärung der Struktur des eingelagerten Mucins und zur Entwicklung einer eventuellen Therapiemöglichkeit wurden Depolymerisierungsversuche mit verschiedenen Hyaluronidasen unternommen. Diese Versuche erfolgten aus der Vorstellung heraus, daß sich die mucinöse Substanz aus Hyaluronsäure oder ähnlichen sauren Mucopolysacchariden zusammensetzt, die durch Hyaluronidase zu spalten seien, entsprechend dem spreading-factor, welcher durch Herabsetzung der Viskosität und damit Erhöhung der Permeabilität dem Spermium den Eintritt in das Ei, dem Bakterium in das Gewebe ermöglicht. Es wurden zwei Arten dieses Enzyms verwendet, 1. das Kinetin (= Hodenhyaluronidase), 2. das

Hyason (= Bakterienhyaluronidase). Die Ergebnisse aus diesen Versuchen zeigten einige Differenzen. Eine positive Reaktion im histologischen Schnitt ist nur in Einzelfällen gleichbedeutend mit einer erfolgreichen Anwendung der Hyaluronidase in der Therapie (siehe Tabelle 1). Ein Rückgang oder ein Verschwinden der Metachromasie zeigte sich bei T a p p e i n e r (in Abhängigkeit von der Dauer der Einwirkung), C a b r é, D a l t o n und S e i d e l l, D e g o s, H e r r m a n n, P a l l i t z und B r u n n e r, T r o t t e r und E d e n. In vielen Fällen wurde beobachtet, daß zwar die Metachromasie nach Behandlung des Schnittes mit Hyaluronidase zurückging oder meist sogar verschwand, die PAS - Färbung aber unverändert bestehen blieb. (G o t t r o n, K o n r a d und W i n k l e r, S t o u g h t o n und W e l l s). In einem Fall blieb nur die metachromatische Substanz innerhalb der Zellen von der Reaktion ausgenommen (M o n t g o m e r y und U n d e r w o o d). S t e i g l e d e r fand eine negative Reaktion auf Hyason, während die Metachromasie nach Kinetineinwirkung etwas zurückging. G r a c i a n s k y und Mitarbeiter konnten überhaupt keinen Rückgang der Metachromasie auf Behandlung mit Hyaluronidase feststellen.

5. Klinischer Allgemeinbefund und Laboruntersuchungen

Eine große Zahl der Patienten mit dem Krankheitsbild des L.m. zeigte bei genauer klinischer Durchuntersuchung keine auffälligen, für die Hauterscheinungen verantwortlich zu machenden oder mit diesen in Zusammenhang zu stellenden Befunde. Bei einer anderen Gruppe fanden sich aber verschiedene Auffälligkeiten, teils im Eiweißstoffwechsel, teils im endocrinen System.

a) Endocrinium

Unter der Annahme einer Beziehung der Schleimbefunde in der Haut zu anderen lokalisierten oder diffusen Formen des Myxoedems wurde die Thyreoidea- Funktion der Patienten geprüft. Es fand sich in sechs Fällen eine mehr oder weniger ausgeprägte Struma, die bisweilen mit meist geringgradigen Symptomen einer Hyperthyreose, wie Tachykardie, erhöhter Grundumsatz einhergehend (G a l e w s k y, L a n g e r und P ü r s c h e l,

T a b e l l e 1 : Klinische und histochemische Reaktion auf
Hyaluronidasen (Hyacon bzw. Kinetin).

Autor und Jahr	histologisch	klinisch
Dalton u. Seidell, 1941	+	+
Trotter u. Eden, 1942	+	
Watson u. Mitarb., 1947	(+)	
Bloom, 1949	-	geringer Rückgang
Grais, 1949	-	+
Stoughton u. Wells, 1950	+	
Palitz u. Brunner, 1950	+	+
Asboe-Hansen, 1950	(+)	
Duran-Reynals, 1950	(+)	
Langer u. Pürschel, 1952		Kinetin +
Montgom. u. Underw., 1953	+	-
Burks, 1953		-
Gottron, 1954	+	
de Graciansky, 1954	-	
Tappeiner, 1955	+	
Degos u. Mitarb., 1956	+	
Konrad u. Winkler, 1956	Kinetin +	
Leprat, 1957	+-	
Braun-Falco, 1957	Kinetin(+)	
de Graciansky, 1957	-	
Steigleder, 1958	K z.T. + H-	-
Herrmann, 1958	+	+
Lorincz u. Lynfield, 1959		-
Cabr�, 1960	Kinetin +	-

Zeichenerklärung: +, - = positive, negative Reaktion. () = kein eigenes Material des angegebenen Autors

Reitmann, Tappeiner, Trotter und Eden, Trýb). Außerdem bestand noch in zwei Fällen eine isolierte Erhöhung des Grundumsatzes über 10% (Staff of Detroit Receiving Hospital, Hamminga und Keuning). Hypothyreosen bzw. erniedrigter Grundumsatz oder Dysthyreosen wurden zehnmal beobachtet (Azerad und Grupper, Bernhardt, Bogroff und Krupnikoff, Degos und Mitarbeiter, Dössekker, v. Fischer, Glaubersohn, Gougerot und Mitarbeiter, Miller und Mitarbeiter, Per und Rossiansky). Die meisten Patienten wiesen aber keinerlei Störung ihrer Schilddrüsenfunktion auf, während die Fälle mit abweichender Funktion der Thyreoidea meist Grenzfälle oder Kombinationen mit atypischen lokalisierten Myxoedemformen darstellten. Bisweilen fand sich eine pathologische Veränderung anderer endokriner Organsysteme, die im Sinne der endocrinen Funktionskreise (F.Hoff) die Thyreoidea mit einbezogen. So waren unter den weiblichen Patienten 28 entweder über vierzig Jahre alt und damit meist im Klimakterium oder in der Menopause. Bei einigen Patientinnen unter vierzig Jahren trat ein Sistieren der Menses schon früher ein, sodaß auch sie sich in der Menopause befanden. In einem Fall erschien die Hauteruption im Anschluß an eine ovarielle Störung mit langdauernden Menorrhagien (Neumann). In einem anderen (Daltou und Seidel) traten die Hautveränderungen im Gefolge ebenfalls langwieriger Ovarialstörungen auf. Es handelte sich bei dieser Patientin, die zweimal einen Abort und abwechselnd A- und Hypermenorrhöen hatte, um ein pseudomucinöses Cystadenom. Mit dreißig Jahren trat die Menopause ein. Zwei Autoren stellten bei ihren Patienten eine pluriglanduläre Insuffizienz fest (Gougerot und Mitarbeiter, Langer und Pürschell), ausgehend von den insuffizienten Ovarien unter Einbeziehung des Hypophysen-Zwischengehirn-Systems und sekundär der Thyreoidea infolge der engen Korrelation zwischen den einzelnen Gliedern des endocrinen Regulationssystems. Als Zeichen einer Hypophysenstörung bemerkten einige Autoren Anomalien der Sella. Neben diesen Abweichungen im endokrinen System bestanden in einigen Fällen

b) Stoffwechselstörungen

Die Anomalien in der Zusammensetzung der Blutfette waren meist

nicht sehr auffallend. V. Z e z s c h w i t z fand sämtliche Fettfraktionen geringgradig erhöht mit einer etwas deutlicheren Vermehrung der Cholesterinester auf etwa das Doppelte des Normalwertes, was aber in Anbetracht des Alters der Patientin (57 Jahre) keine weitgehenden Schlüsse zuließ. Auch G o t t r o n beobachtete etwas erhöhte Cholesterinwerte, wie auch D a l t o n und S e i d e l l unbedeutende Lipoid- und Cholesterinsteigerungen i.S. feststellten. Die Untersuchung des Bluteiweißbildes zeigte in einigen Fällen schon etwas eindrucksvollere Ergebnisse. Eine Albuminverminderung mit gleichzeitig oft beträchtlicher Erhöhung der Gamma- Globuline war einmal von einer Milz- und Lebervergrößerung begleitet (T a p p e i n e r) , ging aber meist ohne klinisch nachweisbare Leberstörung einher (v. Z e z s c h w i t z , G o t t r o n , L a n g e r und P ü r s c h e l , C a b r é) . In einigen Fällen zeigten auch die Beta- Globuline eine leichte Zunahme gegenüber den Normalwerten (v. F i s c h e r , L a n g e r und P ü r s c h e l , v. Z e z s c h w i t z) . Weitere Laboruntersuchungen der Bluteiweißzusammensetzung ergaben einen pathologischen Ausfall der Serumlabilitätsproben (L a n g e r und P ü r s c h e l , v. F i s c h e r) . Die BSG war einigemale erhöht, das Weltmann-Koagulationsband verbreitert und die Takatareaktion stark pathologisch, Ergebnisse, die der Gamma-Globulinerhöhung entsprechen.

c) Subjektives Befinden der Patienten

Das subjektive Befinden der Patienten zeigte im allgemeinen wenig Beeinträchtigung. Nur vereinzelt verursachten die Hautveränderungen einen belästigenden Pruritus. Eine stärkere Belästigung erfuhren die Patienten, bei denen die sklerodermieähnliche Komponente mit im Vordergrund stehender infiltrativer Hautverdickung sehr stark ausgeprägt war. Diese Affektionen verursachten bisweilen eine Behinderung der Mundöffnung und der Fingerbewegung.

6. Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose des L.m. wird 1. gesichert durch die drei makroskopischen Merkmale, von denen die Papel als obligates Symptom im-

mer, das Infiltrat oft und das Erythem nur in seltenen Fällen gefunden wird.

Der zweite Faktor zur Festigung der Diagnose besteht im Nachweis des in runden oder streifigen Herden oder auch diffus in der oberen und mittleren Cutis abgelagerten Mucins.

Differentialdiagnostisch müssen in Erwägung gezogen werden das Skleromyxoedem Arndt-Gottron, atypische Formen des Myxoedema circumscriptum tuberosum und die Mucinosi follicularis.

7. Ätiologie und Pathogenese

Zur Erklärung des Zustandekommens der Hautveränderungen beim L.m. wurden zahlreiche Theorien aufgestellt, die versuchen, das Phänomen teilweise oder vollständig aufzudecken. Diese Theorien und Hypothesen lassen sich folgendermaßen einteilen:

A. Allgemeinerkrankungen oder nicht dermatologische Organaffektionen.

1. Thyreoidestörung
2. Hypophysen- kombiniert mit Thyreoideschaden
3. Allgemeine endokrine Dysfunktion
4. Ovariell ausgelöste endokrine Dysfunktion
5. Neuroendokrin bedingte Eiweißstoffwechselstörung
6. Leberschaden
7. Toxinwirkung

B. Lokale Veränderungen in der Haut

1. Kreislaufstasetheorie
2. Zellen als Schleimlieferanten
3. Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Gleichgewichtsstörung
4. Traumatisch-mechanische Schädigung

Als erster ging D ö s s e k k e r näher auf die möglichen ätiologischen Faktoren ein. Er sah diese in einer abwegigen Schilddrüsenfunktion, nämlich in einer atypischen Hypothyreose, welche entweder eine Schleimablagerung aus Blut und Lymphe oder eine Mucinentstehung an Ort und Stelle verursacht. Auslösendes Moment für die Dysthyreose sei eventuell eine vorausgegangene infektiöse Erkrankung wie in den Fällen beschrieben von B o -

g r o f f u n d K r u p n i k o f f , v. L e w t s c h e n k o w. Auch die letztgenannten Autoren sahen die Ursache in einer infektiös bedingten Dysthyreose. Die Theorie, welche die Thyreoidea als pathogenetischen Faktor anführte, wurde während der folgenden Publikationen von den meisten Autoren als die wahrscheinlichste verfochten (B o g r o f f u n d K r u p n i k o f f , D ö s s e k k e r , G a l e w s k y , G l a u b e r s o h n , G r e e n u n d F r e u d e n t h a l). Nach der Ansicht G l a u b e r s o h n s äußerte sie sich meist in einer Hypothyreose. Andere Autoren machten eine Hyperthyreose für die Schleimablagerungen verantwortlich. Später, als die engen Beziehungen der verschiedenen endokrinen Organe zueinander eingehender geklärt waren, wurde die Theorie der Thyreoideastörung als alleinige Ursache verlassen. Man nahm nun entweder als auslösendes Moment eine Überaktivität oder abwegige Funktion der Hypophyse (G r e e n u n d F r e u d e n t h a l , T r o t t e r u n d E d e n), eine allgemeine endokrine Dysfunktion (B a r b e r , K o n r a d u n d W i n k l e r , L a n g e r u n d P ü r s c h e l , S u n s e r i) oder eine Auslösung aller dieser endokrinen Entgleisungen durch den Keimdrüsenhormonausfall in der Menopause an (L a n g e r u n d P ü r s c h e l , N e u m a n n , v. Z e z s c h w i t z). Diese Theorien wurden gestützt durch Vergrößerungen der Sella und das relative Gehäuftsein der Fälle von L.m. bei Frauen in der Menopause oder mit einer ovariellen Insuffizienz anderer Genese. Auch diese Theorien beinhalten noch eine mehr oder minder ins Gewicht fallende Beteiligung der Thyreoidea an den pathologischen Veränderungen, die zur Schleimablagerung in der Haut führen. Beiden Stoffwechselstörungen spielten die des Fett- und Kohlehydrathaushaltes keine Rolle. Die Veränderungen des Bluteiweißbildes haben zur Aufstellung verschiedener Theorien geführt, welche die Dysproteinämie als maßgeblichen ätiologischen Faktor für das Krankheitsbild der M.p. ansahen.

Als erster machte v. F i s c h e r auf eine abwegige Zusammensetzung der Serumproteine beim L.m. aufmerksam. Seine Befunde brachten ihn zu der Theorie, die als Ursache der Hautveränderungen eine neuroendokrin ausgelöste Eiweißstoffwechselstörung verantwortlich macht. Während dieser Autor eine Störung der Leberfunktion nur in zweiter Linie als ursächlichen Faktor für

die Mucinablagerungen ansah, bildete ein Leberschaden bei T a p p e i n e r die Hauptgrundlage für seine Theorie. Sie wird gestützt durch eine klinisch signifikante Leber- und Milzvergrößerung und den pathologischen Ausfall der Serumlabilitätsproben.

Nach dieser Theorie stammen die Mucioide aus den in der Leber abwegig gebildeten Proteinen, wobei die Leberstörung nicht in jedem Falle durch eine Vergrößerung klinisch manifest wird. Die veränderten Eiweißfraktionen treten in das Serum über, führen an vorgeschädigten Gefäßen zur Einlagerung der Substanzen in die Wand, Verengung des Lumens, Stase und dadurch begünstigt zum Austritt ins Gewebe mit Fällung und Ablagerung der Schleimsubstanzen. (G o t t r o n s c h e Kreislaufstasetheorie) . Auch der 2. Fall aus der Universitätshautklinik zeigte eine Albuminverminderung. Allerdings konnte eine Leberstörung hier nicht nachgewiesen werden. Auffallend war die Tatsache, daß sich die Hauterscheinungen und größtenteils später auch die pathologischen Eiweißbefunde nach Entfernung der chronisch entzündeten Tonsillen restlos zurückbildeten. Diese Beobachtung gab Anlaß zu folgender Hypothese: Es sei an die Möglichkeit zu denken, daß das Mucopolysaccharidgeleichgewicht in der Haut vielleicht unter dem Einfluß von Toxinen stehe, die von einem Fokus (Tonsillen) gesteuert werden könnten. Da diese Annahme jedoch durch keinerlei ähnlichen Befund gestützt wird, ist mit einem rein zufälligen Zusammentreffen mit einer Spontanremission zu rechnen. Andererseits erfolgte aus anderen Gründen bei diesem Patienten eine Behandlung mit Penicillin sodaß auch eine Beeinflussung des Krankheitsbildes auf diesem Wege nicht auszuschließen ist. Die von T a p p e i n e r in seine ätiologischen Betrachtungen einbezogene Kreislaufstasetheorie G o t t r o n s leitet über zu den Erklärungsversuchen, bei denen lokale Veränderungen als Hauptursache angesehen werden. Nach G o t t r o n sind die Substanzen humoraler Herkunft und kommen infolge Blutplasmaphorese durch Verlangsamung des Blutstroms zustande. Sie lösen dann in der Interzellulärsubstanz der Cutis sekundäre Umwandlungen aus wie schleimige Entartung der Grundsubstanz, aber auch der präkollagenen Fasern. Bestimmte

Zellen des Cutisbindegewebes als Schleimlieferanten wurden zuerst von T r y b in Erwägung gezogen: Als Folge einer Endokrinopathie wandeln sich die aus den Fibroblasten entstandenen präkollagenen Fasern in Schleim um. Dieser Auffassung schloß sich zunächst auch K r e i b i c h an.

S t e i g l e d e r sah in den Schleimmassen z. T. ebenfalls ein zelluläres Produkt. Die auffallend deutlich mit Methylblau und ALC anfärbbaren Substanzen zeigten besonders enge Beziehungen zu den vermehrt vorhandenen Mastzellen, von denen sie in den pathologischen Schnitten in Wolken auszugehen schienen. Das Mucin setzte sich nach S t e i g l e d e r aus zwei Anteilen zusammen: 1. einem primär unsichtbar vorhandenen, durch Phanerose in Erscheinung tretenden und 2. einem von den Mastzellen sezernierten.

als weiteren ätiologischen Lokalfaktor nahm man eine Störung im Fermentgleichgewicht der Haut an, bestehend in einem Mißverhältnis zwischen Hyaluronsäure und Hyaluronidase (G r a i s, H e r r m a n n, M o n t g o m e r y und U n d e r w o o d, T r o t t e r und E d e n, W a t s o n). Diese Theorie fußte auf der Annahme, daß die Einlagerungen vorwiegend aus Hyaluronsäure bestünden, die mangels Hyaluronidase nicht depolymerisiert werden können. Diese Theorie wurde besonders von amerikanischen Autoren vertreten.

Schließlich zog man vorübergehend auch die Rolle einer traumatisch-mechanischen Begünstigung des Prozesses in Betracht (M u m f o r d und B a r b e r, T r o t t e r und E d e n). Diese Überlegung fußt auf den in einzelnen Fällen vorausgegangenen Traumen am Orte der Effloreszenzen. Diese Traumen bestanden in mechanischen Druckstellen wie Gürtellinie und Kratzeffekten. Wegen des sehr seltenen Vorkommens eines solchen vorausgegangenen Traumas ließ sich diese Theorie nicht halten.

8. Therapieversuche

Den pathogenetischen Deutungen des krankhaften Prozesses entsprechend wurden die verschiedensten fraglich ätiologisch fundierten Therapieversuche unternommen. Daneben versuchte man, die Erscheinungen auch mit symptomatischen bzw. palliativ wirkenden

Mitteln zu beeinflussen. Restlos befriedigende Ergebnisse wurden in keinem Fall erzielt.

Ausgehend von der Annahme einer Dysthyreose behandelte man mit Thyroxinsubstitution, Jodgaben oder Thyreoideaimplantationen. In einigen Fällen wurden mehr oder weniger geringgradige Erfolge angegeben (Baranowa, Bogroff und Krupnikoff, Degos, Dössekker, Per und Rossiansky). In einigen Fällen besserte sich das Allgemeinbefinden, während die Therapie auf die Hautveränderungen keinen oder nur wenig Einfluß zeigte (Azerad und Grupper, Gougerot und Eliascheff, Green und Freudenthal). Meist erwies sich die Schilddrüsensubstitutionstherapie aber als völlig erfolglos. Auch mit KJ wurde keine Besserung erzielt. Geringe Regressionen zeigten sich in einem Fall auf Gaben von NaJ (v. Lewtschenkow). Es wurden auch Versuche mit anderen Hormonen unternommen. Sowohl Ovarial- als auch Hypophysenpräparate zeigten sich völlig wirkungslos. Am erfolgreichsten waren in einzelnen Fällen noch die NNR - Hormone. Mit Cortison brachten Tappeiner und nach anfänglichen Recidiven auch Beermann die Veränderungen völlig zum Verschwinden, während sich in anderen Fällen nur geringgradige Remissionen zeigten. Prednison führte zum Verschwinden der Erscheinungen mit Recidiv nach Absetzen der Therapie (v. Zeszschwitz). Ein Versuch mit Meticortin schlug fehl. Ebenso zeigte sich ACTH erfolglos. In zwei Fällen bewirkte es in Kombination mit Cortison eine leichte, bzw. völlige Besserung (Crosland, Beermann). Weitere erfolglose Therapieversuche wurden mit Heparin, Röntgenbestrahlung, Ca-Diuretin, Vitamin C-reicher Nahrung und Arsen unternommen. Die klinischen Versuche mit Hyaluronidaseinjektionen zeigten verschiedene, z.T. vom histochemischen Verhalten abweichende Ergebnisse. Es wurden in elf Fällen Hyaluronidaseinjektionen durchgeführt (s. Tabelle 1). Die Veränderungen zeigten sich unbeeinflusst bei drei Patienten. Eine wesentliche Abflachung und Verhärtung der Papeln erzielte man bei einem Kranken. Einmal beobachtete man einen Rückgang der kleinen Papeln, während die großen excidiert wurden (Heermann). In zwei Fällen trat nach der Hyaluronidasebehandlung ein völliges Verschwinden der Papeln ein (Langere

und P ü r s c h e l, D a l t o n und S e i d e l l). Allerdings reichte die Beobachtungszeit noch nicht so weit zurück, um eine Entscheidung über die endgültige Heilung zuzulassen. D a l t o n und S e i d e l l sahen die Ursachen für die meist angegebenen Mißerfolge in zu kurz und zu wenig intensiv durchgeführten Hyaluronidaseanwendungen. Fraglich ist der Wirkungsmechanismus noch bei dem zweiten Fall aus der Frankfurter Hautklinik, bei dem sich die Erscheinungen im Anschluß an eine Tonsillektomie zurückbildeten. Nach 5 Monaten ließen sich keinerlei örtliche Zeichen der Erkrankung mehr nachweisen, und auch das Bluteiweißbild hatte sich nach weiteren 4 Wochen fast wieder der Norm angeglichen. Dieser Patient wurde aber wegen einer gleichzeitig bestehenden Acrodermatitis atrophicans mit 6 Mega Penicillin behandelt. Es bleibt also die Frage offen, inwieweit durch diese Medikation eine Einwirkung auf den Mucopolysaccharidstoffwechsel der Haut möglich ist oder ob der günstige Verlauf nach Gabe des Antibiotikums im Sinne einer infektiösen Genese der Erkrankung zu deuten wäre.

Zusammenfassend muß zur Therapie gesagt werden, daß den wenigen erfolgreichen Versuchen kein einheitlicher Gedankengang zugrunde lag. Oft zeigten sich nur vorübergehende Remissionen, gefolgt von Recidiven. Schließlich handelte es sich um rein symptomatische Maßnahmen, welche die Ursache nicht zu beseitigen vermochten.

FALLBERICHTE

An der Universitätshautklinik Frankfurt/M konnten zwei Fälle von Lichen myxoedematosus beobachtet werden. Der erste wurde auf der Tagung der Frankfurter Dermatologischen Gesellschaft am 12.11.58 von S t e i g l e d e r vorgestellt, der zweite ist von C a b r é zur Veröffentlichung vorgesehen.

1. F a l l

Stationäre Beobachtung aus der Universitätshautklinik Ffm.

Es handelte sich um eine damals 17-jährige Schülerin.

In der FA fanden sich keine Besonderheiten.

EA: 1954 war ein aberrierendes Gefäß an der rechten Niere entfernt und eine beginnende Hydronephrose festgestellt worden.

1957 erfolgte eine Tonsillektomie. Seit der Menarche mit 14 Jahren war die Periode immer regelmäßig und ohne Beschwerden.

Zur jetzigen Erkrankung: 1956 bemerkte die Patientin zum ersten Mal das Vorhandensein mehrerer Einzelherde. Es erfolgten Probe-excision und histologische Untersuchung, woraus sich die Diagnose Lichen myxoedematosus ergab. Grundumsatz, BSG und Blutbild waren normal. Es wurde ein Therapieversuch mit Hyaluronidaseinjektionen in einzelne Herde am rechten Unterarm unternommen. Es trat daraufhin zunächst eine Remission ein, die aber von einem Recidiv in loco gefolgt war. Weitere Behandlungen mit Calcium und Vitaminpräparaten blieben ohne Erfolg. Nach zweijährigem Bestehen der Veränderungen kam die Patientin zur genauen Durchuntersuchung zur stationären Aufnahme.

Befund: 17-jährige Patientin in gutem EZ und AZ. Es fanden sich einzelne submandibuläre Lymphknoten und eine palpable Schilddrüse. Sonst ergab sich kein krankhafter internistischer Befund.

Haut: Der Sitz der Effloreszenzen war auf die Extremitäten beschränkt. Gesicht und Stamm zeigten keine Hautveränderungen. Befallen waren der rechte unterarm, rechter Ellbogen, linker Oberarm, beide Oberschenkelstreckseiten, rechter Unterschenkel und linker Fußrücken. Es handelte sich um scharf begrenzte, polymorphe, meist mehr ovale Papeln bis zu Pfennigstückgröße. Die Herde waren flach erhaben; sie überragten das übrige Hautniveau um etwa einen mm. Die Tönung der Effloreszenzen war hautfarben bis leicht gelblich. Die Herde zeigten eine weiche Konsistenz und schienen aus glasstecknadelkopfgroßen Einzelknötchen aufgebaut. Auf Glasspateldruck erschienen die Herde weiß. An den mit Hyaluronidase vorbehandelten Stellen waren die Einzelknötchen nicht mehr so deutlich zu erkennen. Die Herde zeigten hier eine derbere Konsistenz. Sie fühlten sich an wie leicht protuberierendes Narbengewebe.

Laborbefunde:

Elektrophorese:	Albumine	56,3		
	Alpha 1 Globuline	6,2		
	Alpha 2 Globuline	9,2		
	Beta Globuline	11,2		
	Gamma Globuline	17,2		
Urin:	Kreatin o.B.	Blut:	Kreatin	2,28 mg%
	Kreatinin o.B.		Kreatinin	5,26 mg%
	Rest-N 31,2		Takata	o.B.
Grundumsatz:	-8,8%	Blutbild:	o.B.	
Resp. Quotient:	0,79	Blutfette:	o.B.	

Rö - Thorax: Kein Anhalt für eine Vergrößerung der Thyreocidea. Vereinzelt kleine Kalkherdchen in den lateralen unteren Lungenteilungen links und in medialen mittleren Partien rechts. Verkalkte bronchopulmonale Lymphknoten bds. Kein frischer Prozeß. Die Magen-Darmpassage zeigte keinen pathologischen Befund. Histologie: Probeexcision aus einem Herd an der Oberschenkelstreckseite (S t e i g l e d e r) . Innerhalb der Cutis und um die Haarfollikel fand sich eine Ansammlung eines sich mit Kresylechtviolett, Methylenblau und Thionin metachromatisch anfärbenden Materials. Die PAS - Reaktion war schwach positiv. Diese eingelagerte Substanz zeigte sich gegen Kinetin und Hyaluron fast völlig resistent. Besonders intensive Reaktion ergab sich bei Färbung mit ALC , und zwar war der Farbton leicht grünlich. Das metachromatische und das mit ALC grünlich gefärbte Material zeigte enge Beziehungen zu den Mastzellen. Zwischen den Mucinmassen fanden sich vermehrt Zellen mit sternartigen Protoplasmaästen. Die histologische Diagnose war L.m. Das eingelagerte Material unterschied sich deutlich von dem bei circumscriptem Myxoedem gefundenen. Verlauf: Aufgrund der unauffälligen Befunde der Allgemeinuntersuchung und der vorausgegangenen erfolglosen Therapieversuche wurde die Patientin nach einwöchiger Beobachtung in unverändertem Zustand entlassen.

2. F a l l

Dieser Patient befand sich ebenfalls in stationärer Behandlung der Universitätshautklinik Ffm.

Es handelte sich um einen 34-jährigen Patienten, der außer den hier zu besprechenden Hautveränderungen noch an einer Acrodermatitis atrophicans Herxheimer mit Lokalisation an Hand- und Fußrücken, Knien und Ellbogen litt.

FA: unauffällig.

Zur jetzigen Erkrankung: Seit drei Monaten klagte der Patient über Kopfschmerzen, Augendruck, Druckgefühl im Thorax, Schwitzen und Abgeschlagenheit. Seit einem Jahr bestanden Hautveränderungen im Sinne einer Acrodermatitis atrophicans Herxheimer. Die hier zur Debatte stehenden Erscheinungen bestanden zur Zeit der Klinikaufnahme etwas länger als ein halbes Jahr. Es handelte sich um nicht juckende Knötchen.

Befund: 34-jähriger Patient ohne auffallenden internistischen Befund. Die Thyreoidea war nicht vergrößert, die Leber nicht palpabel. In beiden Leistenbeugen tastete man bohngroße Lymphknoten.

HNO-Befund: Es wurde eine chronische Tonsillitis mit der Möglichkeit eines streuenden Fokus festgestellt und Tonsillektomie an-geraten. Zähne: eventuell dentogene Herdinfektion möglich.

Haut: Neben der Acrodermatitis atrophicans Herxheimer fanden sich weitere Veränderungen an den Beugeseiten der Oberarme, in der Schulterblattregion, im lateralen Thoraxbereich, auf der vorderen Bauchwand, konvergierend um die Nabelregion, wobei die Bauchwand links stärker befallen war als rechts. Die Effloreszenzen bestanden aus stecknadelkopfgroßen bis glasstecknadelkopfgroßen Papeln mit unscharfer Abgrenzung gegen die Umgebung. Die Konsistenz der leicht erhabenen Knötchen war derb, ihre Farbe gelblich. Sie standen z.T. follikulär, dicht beieinander, besonders im Zentrum der Herde, während der Abstand der Papeln zur gesunden Haut hin kleiner wurde. Die betroffenen Hautpartien zeigten weder Infiltration noch erythematöse Veränderungen.

Laborbefunde: BSG mit 30/66 erhöht. GU ebenfalls oberhalb der Norm (+46,5%). Die Elektrophorese ergab eine Verminderung der Albuminfraktion bei Erhöhung des Gammaglobulinanteils:

Albumine	49,7	Beta Globuline	9,6
Alpha 1 Globuline	2,6	Gamma Globuline	32,3
Alpha 2 Globuline	5,8		

Histologie:(C a b r 6) Die Epidermis war quantitativ unverändert. Es fand sich ein intrazelluläres Ödem des Stratum spinocellulare. Im Stratum basale schienen die Zellen gequollen mit schwach gefärbten Kernen. Das Bindegewebe des Papillarkörpers war ödematös und enthielt reichlich Sternzellen. Es bestanden perivaskuläre Infiltrate aus retikulären Zellen. Die Hauptveränderungen fanden sich in der mittleren Cutis. Das kollagene Bindegewebe war herdförmig gequollen und aufgelockert und zeigte das Bild eines Netzes. Die Grundsubstanz färbte sich metachromatisch mit Kresylviolett und Thionin. Auf Behandlung mit Kinetin verschwand das metachromatisch erscheinende Netz. Die Ablagerungen zeigten Blaufärbung mit der ALC-Perjodsäure-Leukofuchsinreaktion, besonders deutlich im Bereich der Haarfollikel. Es fanden

sich perivaskuläre Infiltrate, bestehend aus Rundzellen, retikulären Zellen und Mastzellen, letztere nicht auffallend vermehrt und granulaarm. Sie waren in unmittelbarer Nähe der metachromatischen Netze zu finden. Die elastischen Fasern waren verdickt und verkürzt. Die Haarfollikel bildeten den Mittelpunkt der Veränderungen.

Verlauf: Die Acrodermatitis atrophicans Herxheimer wurde erfolgreich mit 6 Mega Penicillin behandelt. Auf Vorschlag der HNO-Klinik nahm man eine Tonsillektomie vor, und im Anschluß daran gingen die Papeln zurück, sodaß sie nach 20 Tagen kaum noch sichtbar waren. Die noch bestehenden Herde zeigten histologisch die gleichen Veränderungen wie die erste Probeexcision. Sie unterschieden sich nur durch eine geringere Metachromasie und einen weniger deutlichen Ausfall der Tests für saure Mucopolysaccharide. Bei der Nachuntersuchung nach fünf Monaten waren die papulösen Hauteffloreszenzen vollständig abgeheilt.

Besprechung der beiden Fälle

Die Diagnose Lichen myxoedematosus ergab sich bei beiden Patienten schon aus dem klinischen Aspekt der Hautveränderungen und wurde durch die histologischen Untersuchungen bestätigt. In beiden Fällen handelte es sich um die rein papulöse Form der Erkrankung. Die Haut zeigte keines der anderen, bisweilen beim L.m. beobachteten Charakteristika wie diffuse Hautinfiltration oder Erythem. Sowohl im klinischen Bild als auch in den histologischen Befunden stimmten die Beobachtungen mit den in der Literatur beschriebenen typischen Fällen der M.p. überein. Nicht sehr typisch war in beiden Fällen die Lokalisation der Effloreszenzen im Beginn der Erkrankung. Im Allgemeinbefund zeigte sich einmal eine etwas vergrößerte Schilddrüse, jedoch ohne GU-Steigerung, während umgekehrt bei dem anderen Patienten eine Erhöhung des GU ohne klinisch faßbare Struma gefunden wurde. Die Serumeiweiße zeigten bei beiden Patienten Abweichungen von der Norm. Doch verhielten diese sich nicht übereinstimmend. Im ersten Fall fand sich eine ganz geringgradige Erniedrigung der Albumine mit leichter Vermehrung der Alpha 1-Globuline, während sich die übrigen Werte der Elektrophorese im Normalbereich hielten. Bei dem zweiten Patienten ergab sich dagegen neben einer Albuminverminderung eine Erhöhung der

Gamma-Globulinfraktion. Ein etwas unterschiedliches Verhalten zeigten auch die histologischen Befunde. Während sich bei Fall 1 eine auffallende Vermehrung der Mastzellen mit reichlich metachromatischen Granula fand, zeigte sich bei der PE in Fall 2 nur eine geringe Anzahl von Mastzellen mit wenig Granulation. Auch in der Reaktion auf Hyaluronidase ergaben sich leichte Differenzen. In Fall 1 reagierte die eingelagerte Substanz nur schwach auf Kinetin, während die metachromatische Färbung in Fall 2 nach Kinetinbehandlung des Schnittes völlig verschwand. Am auffälligsten differierten die beiden Fälle in ihrer Reaktion auf die Tonsillektomie. Bei der siebzehnjährigen Patientin blieben nach dem Eingriff die Hautveränderungen in gleicher Form und Ausbreitung bestehen, während sie bei dem vierunddreißigjährigen Patienten völlig abheilten.

Wie schon oben erwähnt, ergibt sich in diesem Falle aber die Frage nach einer Reaktion auf die gleichzeitig erfolgte Penicillintherapie.

DISKUSSION

1. Zuordnung zu einem pathologischen Formenkreis

Das histologische Hauptcharakteristikum der M.p., nämlich die Einlagerung von Mucin in die Cutis, läßt diese Erkrankung unter die sogenannten Mucinosen einreihen. Es wurden verschiedene Einteilungen angegeben. Als Klassifizierungsprinzipien legte man morphologische, endokrine oder histologische Faktoren zugrunde.

Es liegen in der hier bearbeiteten Literatur Einteilungsschemata der Hautkrankheiten mit Schleimeinlagerungen vor von

B r a u n - F a l c o : Myxodermien

C o h e n : Hautmyxoedeme

K o n r a d und W i n k l e r : Mucinosen bei Euthyreose

L e p r a t : Lokalisierte Myxoedeme (cutane circumscripte)

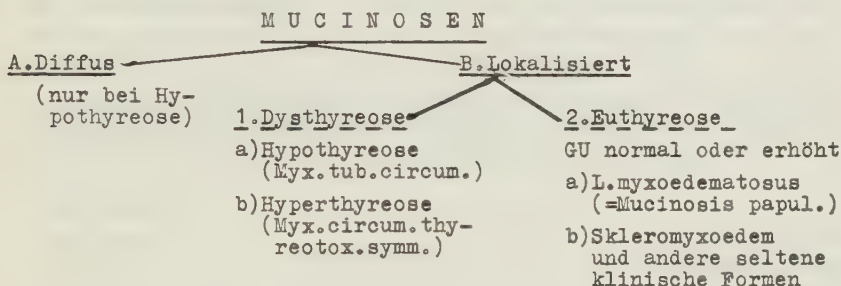
M o n t g o m e r y und U n d e r w o o d : Cutaneous myxodematous (mucoid) states

P a l i t z und B r u n n e r : Lokalisierte Myxoedeme

S c h u e r m a n n : Hauterscheinungen mit Beziehungen zum Myxoedem

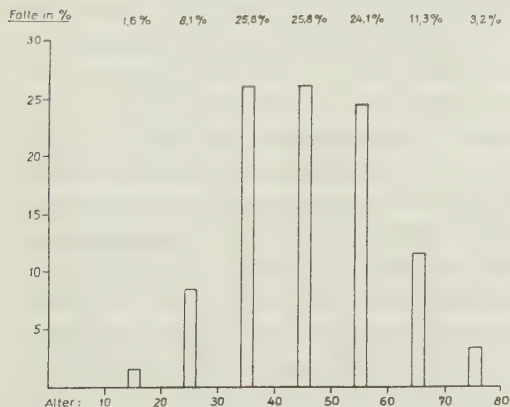
T a p p e i n e r : Mucinosen

Eine klare Übersicht über die Stellung der einzelnen Mucinosen zueinander und z.T. innerhalb des endokrinen Systems gibt die Aufstellung von T a p p e i n e r. Dieser teilt die Mucinosen nach folgendem Schema ein:



Unter die Gruppe der lokalisierten Erkrankungen ohne endokrine Störungen wäre noch die Mucinositis follicularis einzureihen. Die Zuordnung der Mucinositis papulosa zu den euthyreotischen Krankheitsbildern grenzt diese Affektion klar von allen durch Thyreoideschaden verursachten Hautveränderungen ab, gibt aber keinen Hinweis in Richtung auf eine ätiologische Deutung.

2. Besonderheiten im klinischen Aspekt und Verlauf



Figur 1
Prozentuale Altersverteilung auf Lebensjahrezehnte (bezogen auf 62 Fälle).

Es erhebt sich zunächst die Frage nach einer Disposition zu dieser Erkrankung. Eine exakte statistische Untersuchung dieses Problems scheitert an der geringen Zahl der veröffentlichten Fälle. Alle im folgenden angeführten Prozentzahlen und graphischen Darstellungen werden im Hinblick auf das begrenzte Untersuchungsmaterial und z.T. mangelhafte Literaturangaben im Laufe der Zeit noch einigen Schwankungen unterliegen, geben aber schon einen vorläufigen Überblick.

<u>Altersjahr-</u> <u>zehnte</u>	<u>Gesamtzahl</u>		<u>Weibl.Pat.</u>		<u>Männl.Pat.</u>	
	<u>absol.</u>	<u>%</u>	<u>absol.</u>	<u>%</u>	<u>absol.</u>	<u>%</u>
0-10	-	-	-	-	-	-
10-20	1	1,6	1	2,5	-	-
20-30	5	8,1	3	7,5	2	9,5
30-40	16	25,8	9	22,2	7	33,3
40-50	16	25,8	12	30,4	4	19,0
50-60	15	24,1	10	25,0	4	19,0
60-70	7	11,3	4	10,0	3	14,3
70-80	2	3,2	1	2,5	1	4,8

Tabelle 2:

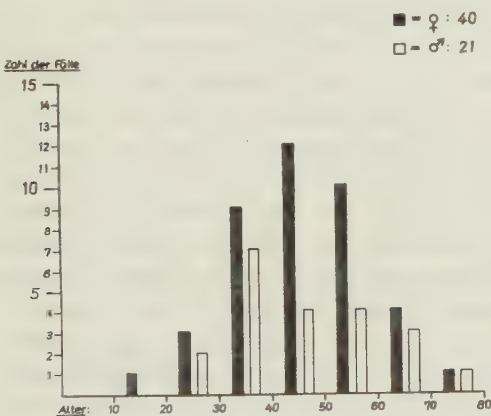
Verteilung der Erkrankungs-fälle innerhalb der einzelnen Lebens-jahrzehnte und Ge-schlechts-verteilung

Die A l t e r s d i s p o s i t i o n ist in Figur 1 veranschaulicht. Nach Altersjahrzehnten zusammengefaßt ergibt sich eine Häufung der Erkrankungsfälle vom Ende des 3. bis zum Ende des 5. Lebensjahrzehnts. Der Gipfel ist also plateauförmig, wobei etwa die gleiche Anzahl an Erkrankungen auf die Altersgruppen 30-40 , 40-50 und 50-60 entfällt (siehe Tabelle 2) .

- (Die in der Tabelle angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf die insgesamt 62 Fälle, bei denen eine Alters- und 61, bei denen eine Geschlechtsangabe aus der Literatur zu entnehmen war.)
- Auf die übrigen Altersgruppen verteilen sich die Erkrankungsfälle wie folgt : Die niedrigste Patientenzahl fand sich in der Gruppe unterhalb des 20. Lebensjahres mit einem Fall = 1,6%. In der Gruppe der 20-30-jährigen besteht auch noch kein wesentlicher Anstieg. Der Anteil dieser Altersgruppe beträgt mit 5 Patienten 8,1%. Einen Steilanstieg findet man im 3. bis 4. Le-

bensjahrzehnt. Hier wurden 16 Erkrankungen beschrieben, das sind 25,8%. Die gleiche Zahl ergibt sich in der folgenden Gruppe (40-50 Jahre), und eine ähnlich hohe Anzahl sah man unter den 50-60-jährigen Patienten, nämlich 15, also 24,1%. Für die folgenden Lebensjahrzehnte ergab sich wieder ein steiler Abfall der Erkrankungsziffern. In der Gruppe vom 6. bis 7. Jahrzehnt macht der Anteil 11,3%, d.h. sieben Erkrankungen und für die über 70-jährigen nur noch 3,2% (= zwei Fälle) aus.

Es wurden also vom Krankheitsbild des Lichen myxoedematosus vorwiegend Menschen der mittleren Altersgruppen betroffen, während ältere Leute selten und Kinder nie erkrankten.



Figur 2

Altersverteilung
beim männlichen
und weiblichen
Geschlecht auf
Lebensjahrzehnte.

Es wurde weiterhin die Verteilung auf die G e s c h l e c h -
t e r geprüft (siehe Figur 2 und Tabelle 2). Dabei stellte
sich heraus, daß Frauen doppelt sooft befallen waren als Männer,
nämlich im Verhältnis 40 : 21. Der Gipfel lag beim weiblichen
Geschlecht zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr mit 30,4% der
Fälle, beim männlichen zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr mit
33,3%. Es bestätigte sich also die von einigen Autoren angegebene
Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes mit besonderer Häu-
fung um die Zeit des Klimakteriums. Die zuweilen vertretene An-
sicht, bei den männlichen Erkrankungsfällen seien nur oder
vorwiegend Greise betroffen, ließ sich dagegen nicht bestätigen.
Es fand sich ja im Gegenteil der Gipfel der Erkrankungsfälle

beim männlichen Geschlecht auf einer früheren Altersstufe als beim weiblichen, nämlich eine Häufung um das 30. bis 40. Lebensjahr, also im Bereich der mittleren Jahrzehnte.

- (Bezugszahl für die Prozentangaben innerhalb der Geschlechter ist jeweils die Gesamtzahl der für das betreffende Geschlecht gezählten Patienten, also weiblich = 40 , männlich = 21) .
- Ein Faktor im klinischen Bild , der in der Literatur relativ wenig Beachtung fand, ist der *A u s b r e i t u n g s m o d u s* der Effloreszenzen. Es wurden von einigen Autoren die Extremitätenstreckseiten als Prädilektionsstellen hervorgehoben. Bei genauer Verfolgung des Verlaufs der Erkrankung in der Literatur läßt sich dies nur bedingt bestätigen. Die Beschränkung auf die Extremitätenstreckseiten fand sich nur im Anfangsstadium. Ausgehend meist vom Handrücken, z.T. von der Dorsalseite der Unterarme, breiteten sich die Veränderungen in den typischen Fällen mehr oder weniger weit über den ganzen Körper aus, wobei Palmar- und Plantarflächen immer frei blieben. Die Hauteffloreszenzen neigen also zur generalisierten Ausbreitung, die sich allerdings meist erst im Verlaufe von Jahren vollzieht. Wegen der relativ kurzen Beobachtungszeit wurde im Augenblick der Publikation nur in den wenigsten Fällen das Stadium der Generalisation erreicht. Meist bestanden noch ausgedehnte freie Hautbezirke, und einigemal wurde der Prozeß in diesem Stadium stationär gefunden. Besonderheiten in der Lokalisation zeigten die Fälle mit Schleimhautbefall und mit autoptisch gesicherter Beteiligung innerer Organe. Inwieweit der letztere Befund auch für andere Fälle zutrifft, bleibt weiteren Untersuchungen überlassen.

3. Differentialdiagnostische Abgrenzung des Krankheitsbildes

Drei Hauterkrankungen sind differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen.

Im Gegensatz zum *S k l e r o m y x o e d e m* finden sich die Papeln beim L.m. auf gesunder, unveränderter Haut. Außerdem steht die infiltrative Hautveränderung nicht im Vordergrund der Erscheinungen. Es muß aber mit Übergangsformen gerechnet werden, die nicht mit Sicherheit einem der beiden Krankheitsbilder zugeordnet werden können. Die Differenzierung zwischen L.m. und Skleromyxoedem auf der einen Seite und dem *M y x o e*-

dema tuberosum circumscriptum auf der anderen Seite bringt die allgemein klinische Untersuchung. Beim M. c. t. findet sich eine Hypothyreose, während es sich bei der Mucinosi papulosa um ein euthyreotisches Zustandsbild handelt.

Eine relativ große Rolle für die Differentialdiagnose des L.m. spielt noch die 1957 von P i n k u s als Krankheitseinheit beschriebene mucinöse Alopecie. Dabei handelt es sich um die von J a b l o n s k a und Mitarb. 1959 genauer charakterisierte, von diesen Autoren als M u c i n o s i s f o l l i c u l a r i s bezeichnete Erkrankung. Das gleiche Bild wird von B r a u n - F a l c o unter der Bezeichnung Mucophanerosis intrafollicularis et seboglandularis beschrieben. Wie aus den angegebenen Synonyma hervorgeht, handelt es sich hier ebenfalls um eine Hauterkrankung mit Schleimablagerung, die von J a b l o n s k a und Mitarb. in die Gruppe der lokalisierten Hautmucinosen neben den Lichen myxoedematosus und das Skleromyxoedem Arndt-Gottron eingereiht wird.

Klinisch zeichnet sich das Krankheitsbild der Mucinosi follicularis aus durch leicht infiltrierte, flache Herde, die relativ scharf begrenzt sind und oft eine oberflächliche pityriasiforme Schuppung aufweisen. Die Follikel innerhalb der Herde sind erweitert und teilweise mit Hornzapfen gefüllt. An den befallenen Partien des behaarten Kopfes findet sich eine totale Alopecie. Auffallend ist die starke entzündliche Reaktion im Bereich der Herde, besonders bei den frischen Effloreszenzen. Als Größe der Einzelherde werden wenige mm bis einige cm angegeben. Lokalisatorisch ist die behaarte Kopfhaut bevorzugt. Außerdem finden sich die Veränderungen in wechselndem Ausmaß auch an Rumpf und Extremitäten unter Freilassung von Palma und Planta. Der Verlauf ist gekennzeichnet durch einen meist sehr akuten Beginn mit anfänglich starken Entzündungserscheinungen, deren Intensität im weiteren Verlauf der Erkrankung abnimmt. Die meist vorhandenen Alopecieherde finden sich nur vorübergehend. Die Krankheit neigt zur spontanen Ausheilung, die aber nicht in allen Fällen beobachtet werden konnte. Mit dem Abklingen des Infiltrates und der entzündlichen Reaktion wachsen die Haare wieder nach, da der Alopecie keine Atrophie der Follikel, sondern nur eine reversible Veränderung zugrunde liegt. Als

Krankheitsdauer werden Zeiträume von meist wenigen Wochen, seltener von Monaten oder Jahren angegeben.

Histologisch kennzeichnet sich die Alopecia mucinosa (A.m.) durch Follikel- und Talgdrüsendegeneration, bestehend in einer Zerstörung der Zellstruktur und Ablagerung von mucinösen Substanzen. Das histologische Bild zeigt eine ödematöse Quellung der Zellen von Talgdrüsen und Wurzelscheiden mit zystischer Degeneration der durch Zellzerfall entstandenen Hohlräume, die z.T. mit basophilen Massen ausgefüllt sind. Diese Substanzen erwiesen sich histochemisch als saure Glycoproteine. In der Umgebung der degenerierten Talgdrüsen und Follikel finden sich massive entzündliche Infiltrate, bestehend aus Lymphozyten, Eosinophilen, Plasmazellen und Fibroblasten.

Die Diagnose der Alopecia mucinosa stützt sich auf den histologischen Befund, da das klinische Bild variabel und oft uncharakteristisch ist.

Als ätiologisches Moment wurde von den Autoren wegen des akuten Beginns und der starken entzündlichen Reaktion ein infektiöser Faktor, eventuell von Viruscharakter in Betracht gezogen.

Therapeutisch versuchte man, meist mit gutem Erfolg, eine oberflächliche Röntgenbestrahlung oder interne Cortisonmedikation. Das beschriebene Krankheitsbild weist also wesentliche Charakteristika auf, die es in eine enge Beziehung zum Lichen Myxoedematosus bringen, hauptsächlich die herdförmige Mucinablagerung, die sich histochemisch ebenso verhält wie die beim L.m. nachzuweisenden Schleimmassen. Es bestehen jedoch deutliche Unterschiede, die es erlauben, ja erforderlich machen, die beiden Krankheitsbilder einwandfrei als selbständige Einheiten anzusehen. So wird eine reversible Alopecie ebenso wie eine Schuppung der Herde in keinem Fall von Mucinosi papulosa beschrieben. Bei der Mucinosi follicularis findet sich die Mucinablagerung ausschließlich im Bereich der degenerierten Follikel und Talgdrüsen, nicht aber wie beim L.m. im übrigen Cutisbindegewebe. Auch die außerordentliche Intensität der entzündlichen Reaktion war bei den Fällen von L.m. nie zu beobachten. Der Krankheitsverlauf zeigt ebenfalls starke Abweichungen von dem bei der Mucinosi papulosa. Bei der A.m. akuter Beginn, meist im Bereich des behaarten Kopfes, beim L.m. allmähliche, oft unbemerkte Entstehung der Effloreszenzen, ausgehend von den

Streckseiten der oberen Extremitäten. Bei der A.m. Neigung zur spontanen oder therapeutisch geförderten Ausheilung, beim L.m. Unbeeinflussbarkeit durch therapeutische Maßnahmen und Verschwinden der Veränderungen nur in einzelnen seltenen Fällen.

Alle diese Beobachtungen lassen also eine scharfe Trennung dieser beiden Krankheitsbilder bei Einordnung unter den gemeinsamen Oberbegriff der euthyreotischen lokalisierten Mucinosen, gemeinsam mit dem Skleromyxoedem, als gerechtfertigt erscheinen.

4. Auswertung der histologischen und histochemischen Befunde

Als das wesentlichste Charakteristikum der histologischen Veränderungen wurde das MUCIN erkannt. Daran schließt sich nun die Frage nach der genaueren **Z u s a m m e n s e t z u n g** dieser Substanz. Unter dem Sammelbegriff "Mucin" versteht man ein Gemisch aus Mucoiden, welche sich aus einem für das betreffende Gewebe spezifischen Protein und einem hexosaminhaltigen Mucopolysaccharid zusammensetzt. Als solche Stoffe sind z.B. die Hyaluronsäure, die Chondroitinschwefelsäure, die Mucoitinschwefelsäure und das Heparin bekannt. Alle diese Mucopolysaccharide enthalten einen acetylierten Sechszucker. Dieser ist im Falle der Hyaluronsäure, Mucoitinschwefelsäure und des Heparin Glucosamin, im Falle der Chondroitinschwefelsäure Chondrosamin = Aminogalaktose. Als weiteren Bestandteil findet man Glucuronsäure. Bei der Chondroitinschwefelsäure unterscheidet man drei Formen, die sich durch ihre spezifische Drehung unterscheiden, nämlich die Chondroitinschwefelsäuren A, B und C. Die Moleküle der Mucopolysaccharide geben dem Gewebe, in dem sie enthalten sind, wegen ihres hohen Molekulargewichtes von mehreren Millionen eine hochgradige Viskosität. Um diese herabzusetzen, ist im Spermium, aber auch in Bakterien ein Enzym, die Hyaluronidase, enthalten, welche die Mucopolysaccharidkomplexe depolymerisiert, dadurch die Moleküle verkleinert und das Eindringen in die betreffenden Gewebe durch Viskositätsverminderung erleichtert = "spreading factor". Weitgehende Aufklärung über physiologische und pathologische Mucinbestandteile der Haut haben die Arbeiten von **A s b o e - H a n s e n**, **B r a u n - F a l c o** und **S t e i g l e d e r** erbracht. Mucoide sind auch normalerweise in gesunder Haut vorhanden. Charakteristisch für das Hautbindegewebe sind die

Hyaluron- und Chondroitinschwefelsäure. Die Aufklärung der Struktur des Mucins erfolgte bei den verschiedenen Autoren zunächst durch bestimmte Färbemethoden (s. diese). Dadurch wies man eine Anhäufung von polymerisierten sauren Mucopolysacchariden in den veränderten Hautbezirken nach. Die Färbemethoden allein waren aber nicht imstande zu erklären, um welche der oben genannten Polysaccharide es sich handelte und ob man eine Vermehrung physiologischer Substanzen an Ort und Stelle oder die Einlagerung eines andersgearteten Substrates vor sich hatte. S t e i g l e d e r kam bei seinen Versuchen über diesen Gegenstand zu folgenden Ergebnissen: Im normalen Gewebe ist das Mucin wasserarm, also färberisch nicht nachweisbar. Bei pathologischen Zuständen erfolgt eine virtuelle Vermehrung der Mucoide durch Wasseraufnahme und Quellung, wodurch sie färberisch darstellbar werden. Es handelt sich dabei nur um ein Sichtbarwerden, nicht um eine Neubildung, also um eine Phanerose im Sinne L e t t e r e r s . S t e i g l e d e r konnte nun nachweisen, daß diese Phanerose nur einen Teilfaktor und nicht den wesentlichen Prozeß der Mucinablagerungen beim Lichen myxoedematosus darstellt. Er färbte die Schnitte mit ALC und unterschied drei Möglichkeiten der Reaktion:

1. Die metachromatischen Substanzen in den normalen Cutispartien zeigten nach bestimmter Vorbehandlung auf ALC einen blauen Farbton.
2. Die Mucinsubstanzen in den Krankheitsherden färbten sich mit ALC vermehrt ebenfalls blau. Es handelte sich hier um den Anteil, der infolge Phanerose sichtbar wurde.
3. Bestimmte Schleimansammlungen, besonders solche in der Nähe der Mastzellen, nahmen auf ALC einen grünlichen Farbton an. Es zeigte sich hier also eine neu hinzugekommene Substanz, die sich färberisch von dem in der normalen Haut vorhandenen Mucin unterschied.

Nach S t e i g l e d e r bestehen also die mucinösen Einlagerungen 1. aus dem quantitativ vermehrt nachzuweisenden, qualitativ aber physiologischen Mucin und 2. einer neu dazu abgelagerten Schleimkomponente.

Die Differenzierung der verschiedenen Mucopolysaccharide in den Ablagerungen erfolgte durch histoenzymatische Untersuchungen. (A s b o e - H a n s e n , B r a u n - F a l c o , C a b r é ,

Dalton und Seidell, Degos und Mitarbeiter, Duran-Reynals, Gotttron, de Graciansky und Mitarbeiter, Herrmann, Konrad und Winkler, Langer und Pürschel, Leprat, Montgomery und Underwood, Palitz und Brunner, Steigleder, Stoughton und Wells, Tappeiner, Trotter und Eden, Watson und Mitarbeiter). Es wurden z.T. Kinetin (=Hodenhyaluronidase), z.T. Hyason (= Bakterienhyaluronidase), z.T. auch beide Präparate im Vergleichsversuch angewandt (s. Tabelle 1). Die positiven Ergebnisse mit Hyaluronidase wiesen auf einen hohen Gehalt an Hyaluronsäure hin. Oft zeigte sich aber die PAS-positive Substanz gegenüber Hyase resistent, und es verschwand lediglich die Metachromasie. Es stellte sich nun also die Frage nach der Beschaffenheit dieses hyaseresistenten Lucins. Nach Braun-Falco beruht die PAS-Färbung wahrscheinlich auf dem Vorliegen eines glucosaminfreien Mucopolysaccharids. Dafür käme also nicht die Hyaluronsäure, wohl aber die Chondroitinschwefelsäure in Betracht. Nach anderen Autoren hängt die PAS-Reaktion vom Grad der Sulfonierung ab, was wieder für die Chondroitinschwefelsäure und gegen die Hyaluronsäure als PAS-positive Substanz spricht. Aufklärung über die Frage, welche der drei Chondroitinschwefelsäuren beim L.m. vermehrt abgelagert sind, wurde durch die vergleichende Depolymerisation mit Kinetin und Hyason erbracht (Braun-Falco). Es zeigte sich (s. Tabelle 3), daß eine Depolymerisation beim

Tabelle 3:

Histochemische und histoenzymatische Differenzierung der abgelagerten Mucopolysaccharide

Mucopolys.	Metachr.	Kinetin	Hyason
Chondroitin schw.S. A+C	++	+	-
Chondroitin schw.S. B	++	-	-
Hyaluronsäure	hoch-konz. +	+	+

Vorliegen von Hyaluronsäure sowohl durch Hyason als auch durch Kinetin zu erreichen war. Im Falle der Chondroitinschwefelsäure A und C trat eine Reaktion nur auf Hodenhyase ein, während sich diese Substanzen der Bakterienhyase gegenüber resistent verhiel-

ten. Beim Einwirken auf Chondroitinschwefelsäure B schließlich versagten sowohl Hyason als auch Kinetin. Aufgrund dieser Versuche ist also das hyaseresistente Mucopolysaccharid als Chondroitinschwefelsäure B anzusehen. Die Ergebnisse der histochemischen und histoenzymatischen Untersuchungen lassen sich dahingehend zusammenfassen, daß es sich bei den Ablagerungen bei L. m. um Mucine handelt, die teilweise als vermehrte physiologische Grundsubstanzbausteine, teilweise als zusätzliche Einlagerungen aufzufassen sind und vorwiegend aus H y a l u r o n - s ä u r e und C h o n d r o i t i n s c h w e f e l s ä u r e B bestehen.

Darauf erhebt sich die Frage nach der H e r k u n f t des Mucins, bzw. des Mucinanteils, der nicht als durch Schleimphenerose vermehrter Bestandteil normalen Gewebes anzusehen ist.

Es bestehen hier grundsätzlich zwei Möglichkeiten. Einmal könnten die mucinösen Massen in anderen Organen, also hautfern entstehen und auf dem Blutweg an die Stelle der Ablagerung transportiert werden. Die andere Möglichkeit besteht in einer Entstehung des Mucins direkt am Orte der Ablagerung. Fakten, die für einen Transport und Blutplasmaphorese des pathologischen Substrates sprechen, ergeben sich in der Hauptsache aus den klinischen und Laboratoriumsuntersuchungen. Im histologischen Bild sprechen für einen Übertritt höchstens die von wenigen Autoren gefundenen Gefäßschäden und die Anhäufung des Materials im perivaskulären Bereich, wie sie ebenfalls nur einigemal beobachtet werden konnte. Die histologischen und histochemischen Befunde sind eher im Sinne einer örtlichen Mucinentstehung auszudeuten. Von amerikanischer Seite wurde größtenteils ein Mißverhältnis in der Hyaluronsäure - Hyaluronidaseproduktion angenommen. Damit läßt sich aber nicht der Nachweis der vermehrt abgelagerten Chondroitinschwefelsäure B erklären. Schon T r ý b und später K r e i b i c h lenkten die Betrachtungen auf die Möglichkeit einer zellulären Herkunft des Mucins. Neuere Untersuchungen (S t e i g l e d e r) machten die Schleimproduktion- und Abgabe durch die Mastzellen sehr wahrscheinlich. Es ergab sich in den meisten Fällen eine metachromatische Färbung der in den Mastzellen enthaltenen Granula. K r e i b i c h beobachtete eine Anhäufung der eingelagerten Massen um die " Fibroblasten". Er schloß daraus auf die zelluläre Herkunft des

Mucins. Auch A s b o e - H a n s e n betonte eine enge quantitative Relation zwischen den vermehrten Mastzellen und dem abgelagerten Mucin. Er wies in den Mastzellen Hyaluronsäure und Heparin nach. S t e i g l e d e r konnte zeigen, daß die mit ALC sich grün anfärbende Substanz in großen Mengen von den Mastzellen ausging, die sich ebenfalls mit dieser grünlichen Farbe tingiert hatten. Auf dieser Beobachtung fußend fanden sich in der Literatur mehrere Theorien über die Rolle der Mastzellen im Etiologischen Geschehen beim L.m. Einige Autoren kamen aufgrund ihrer histochemischen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß in den Mastzellen Heparin enthalten sei, das vielleicht als Vorstufe der Hyaluronsäure angesehen werden müsse. A s b o e - H a n s e n sieht in den Mastzellen den peripheren Übermittler des hormonellen Geschehens auf das Bindegewebe und damit eine Steuerung der Hyaluronsäureproduktion durch endokrine Einflüsse. Besonders die Befunde S t e i g l e d e r s sprechen für die Herkunft der in der Cutis abgelagerten Mucinsubstanzen aus den Mastzellen.

5. Schlußfolgerungen

Verschiedene Beobachtungen im klinischen Befund sprechen für die Annahme, daß es sich beim Lichen myxoedematosus nicht um ein streng auf die Haut beschränktes pathologisches Geschehen handelt, sondern die Veränderung mehr als Ausdruck einer allgemeinen Störung im Organismus anzusehen ist.

Die Rolle der Schilddrüse wurde wohl anfänglich überschätzt und ist wegen der oben angeführten Gründe als alleiniger pathogenetischer Faktor auszuschließen.

Die vielfach hervorgehobene maßgebliche Beteiligung insuffizienter Ovarien am Krankheitsprozeß der Mucinosis papulosa ist als ausschließliche Ursache ebenfalls abzulehnen, da doch zu einem relativ hohen Prozentsatz Männer sowie auch Frauen außerhalb der klimakterischen Altersgruppen unter den Patienten zu finden sind.

Verschiedene klinische und labortechnische Befunde weisen zwar in einigen Fällen auf einen Anteil des Eiweißstoffwechsels und der Leber hin, die aber ebenfalls nur einen Teilfaktor des Krankheitsgeschehens darstellen könnten.

Die wenigen beschriebenen Therapieerfolge ließen sich nicht re-

produzieren, sodaß bis heute eine sicher wirksame Behandlung des Lichen myxoedematosus nicht bekannt ist.

Ein Überblick über alle klinischen, blutchemischen, histologischen und histochemischen Befunde fordert zu einer kritischen Überprüfung der aufgestellten Theorien über die Ätiologie und Pathogenese der Mucinosi papulosa auf. Für die Auslösung des pathologischen Prozesses aufgrund einer krankhaften Veränderung, die ein hautfernes Organsystem erfaßt, sprechen zusammengefaßt folgende Faktoren: In erster Linie sind in diesem Sinne die pathologischen Stoffwechselbefunde zu vermerken. Als zweite Stütze dieser Überlegungen ist der autoptische Schleimbefund in anderen Organen anzusehen. Für diese Ansicht würde auch der in seinem Wirkungsmechanismus weitgehend ungeklärte Therapieerfolg durch Tonsillektomie sprechen. Ebenso die zuweilen beobachtete symmetrische Anordnung der Effloreszenzen deutet in diese Richtung.

Gegen eine zentrale Auslösung, die nicht nur die Haut erfaßt, wären vielleicht noch die auffallend gering ausgeprägten Allgemeinsymptome zu werten.

In den ätiologischen Betrachtungen sind wahrscheinlich nicht entweder lokale Faktoren einerseits oder übergeordnete Allgemeinerkrankung andererseits gegenüberzustellen, sondern als kombinierte und koordinierte Vorgänge anzusehen.

Die Auslösung des pathologischen Geschehens erfolgt wahrscheinlich von übergeordneter Stelle aus, sei es Endokrinium mit besonderer Beteiligung der Ovarien, seien es Stoffwechselstörungen, verursacht durch einen Leberschaden, oder sei es schließlich die Wirkung von Toxinen im Organismus.

Welcher dieser Faktoren die Hauptrolle spielt, oder ob sie alle mehr oder weniger gleichgeordnete Teilfaktoren darstellen, bleibt weiteren Untersuchungen und Beobachtungen überlassen. Das pathogenetische Geschehen, welches sich lokalisiert in der Haut abspielt, kann wohl als weitgehend geklärt angesehen werden. Offen bleibt aber noch die Frage, welcher Faktor die Mastzellen zu dieser pathologischen Schleimproduktion anregt.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird ein Überblick über die seit 1886 in der Literatur besprochenen Fälle von Lichen myxoedematosus (Mucinosi papulosa) gegeben. Besonders berücksichtigt werden Klinik, Histologie, Differentialdiagnose, Ätiologie und Therapie der Erkrankung. Dabei erweist sich die Mucinosi papulosa als ein Krankheitsbild gut umrissener Symptomatologie. Histologisch ist es gekennzeichnet durch Einlagerungen von Mucin, vorwiegend bestehend aus Hyaluronsäure und Chondroitinschwefelsäure B in die oberen und mittleren Cutisschichten. Über die ätiologischen Faktoren herrscht noch weitgehend Unklarheit. Ebenso ist eine erfolgreiche therapeutische Beeinflussung noch nicht bekannt.

Es folgt die Besprechung zweier Fälle von Lichen myxoedematosus aus der Universitätshautklinik Frankfurt am Main.

LITERATURVERZEICHNIS

- Asboe-Hansen, G. Acta dermat.-ven. Stockholm, 30, 221-229 338-347, 1950 . The Variability in the Hyaluronic Acid Content of the Dermal Connective Tissue under the Influence of Thyroid Hormone. - A Survey of the Normal and Pathological Occurrence of Mucinous Substances and Mast Cells in the Connective Tissue in Man.
- Asboe-Hansen, G. Journ. Invest. Derm. 15, 25-32, 1950 . The Inter-cellular Substance of the Connective Tissue in Myxedema.
- Azerad, E. und Grupper, Ch. Bull. Soc. Franc. Derm. 62, 493-495, 1955 Myxoedème cutané. Forme lichénoïde (sclérodermique), forme "en plaques" et forme éléphantiasique.
- Baranowa, O. Derm. Wschr. 85, 1753, 1927 . Myxoedema tuberosum.
- Bembenista, J. und Kanzel, J. Arch. of Derm. 68, 100-101, 1953 . Lichen myxoedematosus.
- Bernhardt, R. Arch. f. Derm. 164, 689-700, 1932. Myxoedema papulatum et tuberosum. Zur Frage des Lichen ruber monileformis Kaposi.
- Bloom, D., Herrmann, F. J. und Sharlit, H. J. Invest. Derm. 12, 339-343, 1949 . Local Injections of a Preparation of Hyaluronidase in the Treatment of Mucinous Infiltration of the Skin.
- Bogroff, S. L. und Krupnikoff, D. Arch. f. Derm. 147, 61-69, 1924 . Zur Klinik der Hautdysthyreose.
- Braun-Falco, O. Arch. f. Derm. 206, 319-344, 1957 . Histochemie des Bindegewebes.
- Braun-Falco, O. Bull. Soc. Franc. Derm. 64, 600-604, 1957 . L'Histo-chimie des myxodermies.
- Buchholz, A. M. Arch. of Derm. 68, 461-462, 1953 . Papular Myxedema (Papular Mucinosi s).
- Butler, J. and Laymon, C. W. Arch. of Derm. 35, 919-931, 1937 . Nodular Diffuse Scleroderma.
- Cabr  , J. (in Vorbereitung: Eine Studie zum Skleromyxoedem Arndt-Gottron) .
- Cohen, E. L. Brit. Journ. Derm. 58, 173-182, 1946 . Myxoedema circumscriptum thyreotoxicum.
- Crossland, P. M. Arch. of Derm. 67, 122-123, 1953 . Lichen fibromucinoidosis (Lichen myxoedematosus) .
- Mc Cuistion, C. H. and Schoch, E. P. jr. Arch. of Derm. 74, 259-262, 1956 . Autopsy Findings in Lichen myxoedematosus.

- Dalton, J.A. Arch. of Derm. 44, 689-691, 1941 . Generalized Localized Myxedema.
- Dalton, J.A. and Seidell, M.A. Arch. of Derm. 67, 194-209, 1953 .
Studies on Lichen Myxoedematosus (Papular Mucinosis).
- Degos, R., Rivalier, E., Rabut, R., Civatte, J., et Cottenot, F.
Bull.Soc.Franc.Derm. 63, 9-10, 1956 . Lichen myxoédémateux (Mucinoïde papuleux).
- Degos, R., Cottenot, F. et Dorenlot, R. Bull.Soc.Franc.Derm. 63, 10-11, 1956 . Lichen myxoédémateux. Déficit thyroïdien et action favorable de l'extract thyroïdien.
- Dössekker, W. Arch.f.Derm. 123, 76-129, 1916 . Über einen Fall von atypischem tuberösem Myxoedem.
- Dubreuilh, W. Ann.de Derm. et S. 7, 569-572, 1906 . Fibromes miliaires folliculaires. Sclérodermie consécutive.
- Duran-Reynals, F. Ann.New York Ac.Sc. 52, 946-956, 1950 . The Ground Substance of the Mesenchyme and Hyaluronidase.
- v. Fischer, F. Dermatologica, 98, 270-288, 1949 . Beitrag zur Klinik und Pathogenese des Myxoedema tuberosum.
- Freudenthal, W. und Braunauer, St.R. Proc.Roy.Soc.Med. 35, 388-390, 1942 . Myxoedema papulosum et annulare.
- Freudenthal, W. Proc.Roy.Soc.Med. 40, 258-259, 1946 . Myxoedema circumscriptum.
- Galewsky, E. Zbl.Haut- und Geschl. 37, 744, 1931 . Sklerodermie mit erhöhtem Basalstoffwechsel und Bildung von Schleimknoten.
- Glaubersohn, S.A. Acta Derm.-ven. 10, 40-58, 1929 . Dysthyréose de la peau.
- Glick, D. and Sylvén, B. Science 113, 388-389, 1951 . Evidence for the Heparin Nature of the Nonspecific Hyaluronidase Inhibitor in Tissue Extracts and Blood Serum.
- Gotttron, H.A. und Korting, G.W. Arch.f.Derm. 195, 625-649, 1953 .
Zur Pathogenese des Myxoedema circumscriptum tuberosum.
- Gotttron, H.A. Arch.f.Derm. 199, 71-91, 1954 . Skleromyxoedem (Eine eigenartige Erscheinungsform der Myxothesaurodermie).
- Gougerot, H. et Eliascheff, O. Bull.Soc.Franc.Derm. 36, 148-151, 1929 . Premier cas français de Myxoedema tuberosum de Jadassohn-Dössekker.
- Gougerot, H. et Eliascheff, O. Bull.Soc.Franc.Derm. 37, 108-109, 1930 . Myxoédème tubéreux de Jadassohn-Dössekker. Guérison par opothérapie thyroïdienne buccale.

- Gougerot, H., Carteaud, A. et Eliascheff, O. Bull. Soc. Franc. Derm. 40, 732-733, 1933 . Myxoedème lichénoïde.
- Gougerot, H. Carteaud, A. et Eliascheff, O. Arch. dermat.-syph. de la clin. Hôp. St. Louis 6, 59, 1934 . Myxoedème atypique lichénoïde de Kreibich.
- de Graciansky, P. et a. Bull. Soc. Franc. Derm. 61, 488-491, 1954 . Myxoedème lichénoïde (Mucinoïse papuleuse) .
- de Graciansky, P., Bouille, S. Bouille, M. et Gutkow, M. Sem. Hôp. 33, 254-262, 1957 . Lichen myxoedémateux.
- Grais, M. L. J. Invest. Derm. 12, 345-348, 1949 . Local Injections of a Preparation of Hyaluronidase in the Treatment of Localized Pretibial Myxedema.
- Gray, M. H. Proc. Roy. Soc. Med. 16, 107, 1922/23 . Generalized Scleroderma with Subcutaneous Nodules.
- Green, B. and Freudenthal, W. Brit. J. Derm. 60, 22-24, 1948 . Myxoedema papulosum.
- Hamminga, H. und Keuning, F. J. Dermatol. Basel, 109, 86, 1954 . Lichen myxoedematosus.
- Herrmann, W. A. Dermatologica 116, 108-109, 1958 . Lichen myxoedematosus.
- Jablonska, St., Chorzelski, T. und Lancucki, J. Hautarzt, 10, 27-33, 1959 . Mucinosis follicularis.
- Konrad, J. und Winkler, A. Arch. f. Derm. 202, 254-272, 1956 . Skleromyxoedem Arndt-Gottron.
- Kopf, A. W. Arch. of Derm. 73, 623-625, 1956 . Lichen myxoedematosus (Skleromyxoedem).
- Kreibich, C. Arch. f. Derm. 124, 589-594, 1917 . Lichen sclerosus.
- Kreibich, C. Derm. Wschr. 71, 539-540, 1920 . Mucinöse Bindegewebsdegeneration in der Haut.
- Kreibich, C. Arch. f. Derm. 150, 243-248, 1926 . Mucin bei Hauterkrankungen I.
- Kreibich, C. Arch. f. Derm. 153, 799-800, 1927 . Mucin bei Hauterkrankungen II.
- Langer, E. und Fürschel, W. Zschr. Haut-u. Geschl. 8, 235-241, 1952 . Myxomatosis cutis papulosa.
- O'Leary, P. A. Arch. of Derm. 21, 57-70, 1931 . Localized Solid Edema of the Extremities in Association with Exophthalmic Goiter.
- Leprat, J. Rev. Prat. Paris 3211-3218, 1957 . Les "Myxoedèmes" localisés.

- v. Lewtschenkow, D.D. Mh.f.prakt.Derm. 50, 239-246, 1910 . Ein seltener Fall von myxomatöser Hautdegeneration (Myxoma cutis).
- Lorincz, A.L. and Lynfield, Y. Arch. of Derm. 80, 603-604, 1959 . Lichen fibromucinoidosis (Lichen myxoedematosus).
- Miller, T.M., Mopper, C., Staff of Detroit Receiving Hospital Arch. of Derm. 71, 542, 1955 . Lichen myxoedematosus.
- Montgomery, H. and Underwood, L.J. J. Invest.Derm. 20, 213-236, 1953 . Lichen myxoedematosus (Differentiation from cutaneous myxedemas or mucoid states).
- Mumford, P.B. and Barber, H.W. Proc.Roy.Soc.Med. 36, 286-287, 1943. Lichen Ruber Moniliformis.
- Neumann, H. Derm.Wschr. 101, 1263-1268 , 1294-1299, 1935 . Die Schleimpapellkrankheit (Lichen myxoedematosus) .
- Palitz, L.L. and Brunner, M.J. J.Invest.Derm. 14, 159-168, 1950 . The Mucinoses. A Classification with Histochemical Studies on the Nature of Mucin.
- Pawloff, P. Arch.f.Derm. 147, 513-519, 1924 . Ein Fall von atypischem tuberösen Myxoedem.
- Pellizari zit. nach Neumann, Derm.Wschr. 1263 u. 1294, 1935 . Myxoedematosus nodosa.
- Per, M.I. und Rossiansky, N.L. Arch.f.Derm. 156, 320-330, 1928. Ein Beitrag zur Frage des atypischen tuberösen Myxoedems.
- Pinkus, H. Arch. of Derm. 76, 419-426, 1957 . Alopecia mucinosa (Inflammatory Plaques with Alopecia) .
- Rahardjo Nitisa-Poetro zit.nach v. Zezschwitz Arch.f.klin.u. exp.Derm. 208, 301-316, 1959 . Lichen myxoedematosus.
- Reitmann, K. Arch.f.Derm. 92, 417-424, 1908 . Über eine eigenartige, der Sklerodermie nahestehende Affektion.
- Russell, B. Proc.Roy.Soc.Med. 40, 72-73, 1946 . Case for Diagnosis. Reticulosis? Circumscribed myxoedema.
- Samek, J. Derm.Wschr. 87, 1607-1612, 1928 . Über circumscriptes Myxoedem.
- Schuermann, H. Arch.f.Derm. 176, 544-557, 1938 . Über Hauterscheinungen mit Beziehungen zu Myxoedem und Basedowscher Krankheit.
- Staff of Detroit Receiving Hospital Arch. of Derm. 71, 543, 1955. Papular Mucinosis (Lichen myxoedematosus).
- Steigleder, G.K. Dermatologica 118, 154-161, 1959 . Neue Befunde zur Phaneroese der Grundsubstanz in der Cutis.

- Steigleder, G.K. Derm.Wschr. 140,803,1959. Lichen myxoedematosus.
- Stoughton, R. and Wells, G. J. Invest. Derm. 14,37-51,1950. A Histochemical Study on Polysaccharides in Normal and Diseased Skin.
- Sunseri, J. Arch. of Derm. 48,70-74,1943. Elephantiasic Papulonodular Myxedema.
- Tappeiner, J. Arch. f. Derm. 201,160-180,1955. Zur Pathogenese des Lichen myxoedematosus.
- Trotter, W.R. and Eden, K.C. Quart. J. Med. 11,229-240,1942. Localized Pretibial Myxedema in Association with Toxic Goiter.
- Trüb, A.H. Arch. f. Derm. 143,428-445,1923. Über eine seltene Erkrankung der Haut mit Schleimanhäufungen.
- Walzer, A. Arch. of Derm. 52,210-211,1945. Generalized Progressive Scleroderma with Nodules.
- Watson, E.M., Edin, F.R.C.F. and Pearce, R.H. Brit. J. Derm. 59,327-333,1947. The Biochemistry of the Skin. A Review; with Particular Reference to the Mucopolysaccharides.
- Wigley, J.E.M., Rees, D.L. and Symmers, Brit. J. Derm. 69,408-410, 1957. Lichen myxoedematosus.
- Wise, F. and Rein, C.R. Arch. of Derm. 34,830-849,1936. Lichen Ruber Moniliformis. Report of a Case and Description of a hitherto Unrecorded Histological Structure.
- v. Zezschwitz, K.A. Arch. f. Derm. 208,301-316,1959. Beitrag zum Problem des Lichen myxoedematosus.

Herrn Privatdozent Dr. med. E. Landes danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas und die Beratung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch allen Mitgliedern der Hautklinik Ffm, die meinen Wünschen stets bereitwillig entgegenkamen.

LEBENSIAUF

Am 29.Mai 1936 wurde ich als Tochter des Bauingenieurs Fritz Cyrus und seiner Ehefrau Marga, geb. Schröder, in Frankfurt am Main geboren. Dort besuchte ich zunächst vier Jahre lang die Diesterweg-Schule, später die Bettina-Schule und das Ziehen-Oberrealgymnasium. Hier legte ich im März 1956 die Reifeprüfung ab.

Vom Sommer-Semester 1956 an studierte ich elf Semester Medizin an der Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt am Main, wo ich mein Studium mit dem Staatsexamen beendete.

